

Aus dem Bereich Pneumologie und Infektiologie
(Leiter: Univ. - Prof. Dr. med. Ralf Ewert)
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Stephan Felix)
Universitätsmedizin Greifswald

Thema:

Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) mittels ausgewählter Parameter der Spiroergometrie (CPET)

Inauguraldissertation zur
Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
der Universitätsmedizin
der Universität Greifswald
2022

vorgelegt von:
Andreas Hoheisel
geb. am: 12.07.1981
in: Grimma

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Ewert
2. Gutachter: PD Dr. med. Christian Opitz

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin B (INB 6.0.8)

Tag der Disputation: 05.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	10
1.1. Pulmonale Hypertonie (PH)	10
1.1.1. Definition	10
1.1.2. Historische Entwicklung der Klassifikation.....	10
1.1.2.1. Klassifikation der PH seit 1973	10
1.1.2.2. Nizza-Klassifikation 2018	17
1.1.2.3. Funktionelle Klassifikation der PH nach WHO	18
1.1.3. Definition der CTEPH.....	19
1.1.4. Definition der CTEPD.....	19
1.1.5. Klinische Manifestation der PH	20
1.1.6. Diagnostik der PH	21
1.1.6.1. Diagnostischer Algorithmus der PH.....	21
1.1.6.2. Besonderheiten der klinischen Manifestation der CTEPH.....	28
1.1.6.3. Besonderheiten der Diagnostik der CTEPH.....	28
1.1.7. Therapie der PH	31
1.1.7.1. Besonderheiten der Therapie der CTEPH	32
1.1.7.1.1. Interventionelle Therapie.....	32
1.1.7.1.2. Medikamentöse Therapie der CTEPH.....	35
2. Zielstellung:.....	37
3. Methodik	37
3.1. Grundlage der erhobenen Daten.....	37
3.2. Erhebung der Daten.....	39
3.3. Hypothesen.....	41
3.4. Methodik der Auswertung der jeweiligen Untersuchungsmethoden	41
3.4.1. Echokardiographische Befunde.....	41

3.4.2.	Lungenfunktionelle Befunde.....	43
3.4.3.	Spiroergometrische Befunde	45
3.4.4.	Rechtsherzkatheter-Befunde	48
3.5.	Statistik und Plausibilität.....	52
3.6.	Kritik zur Methodik.....	53
4.	Ergebnisse	53
4.1.	Deskriptive Statistik der erhobenen Befunde.....	53
4.1.1.	Patientencharakteristik	53
4.1.2.	Funktionelle Charakteristika	56
4.1.3.	Echokardiographische Charakteristika.....	57
4.1.4.	Rechtsherzkatheter-Charakteristika	58
4.1.5.	Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung.....	59
4.1.6.	Spiroergometrie-Charakteristika	61
4.2.	Analyse der erhobenen Parameter.....	62
4.2.1.	Prognoserelevante Parameter	62
4.2.2.	Mortalitätsanalyse (Cox Regressionsmodell).....	63
5.	Diskussion	70
6.	Zusammenfassung.....	77
7.	Verzeichnisse	78
7.1.	Abbildungsverzeichnis	78
7.2.	Tabellenverzeichnis.....	79
7.3.	Literaturverzeichnis.....	80
	Eidesstaatliche Erklärung.....	93
	Danksagung.....	94

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	six minute walk test, 6-Minuten-Gehtest
AF	Atemfrequenz
AF (Belastung)	Atemfrequenz unter Belastung
AF (Ruhe)	Atemfrequenz in Ruhe
AHF	angeborene Herzfehler
artSO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
AT	anaerobic threshold, anaerobe Schwelle
AvDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BPA	Balloon pulmonary angioplasty
BSA	Body Surface Area
CI	Cardiac Index
CO	cardiac output, Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Cpc-PH	Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH, Combined pre- and post-capillary PH
CT	Computertomographie
CTD	connective tissue diseases
CTEPD	Chronische thromboembolische pulmonale Erkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CPET	Cardio-Pulmonary Exercise Testing, kardiopulmonaler Belastungstest, Spiroergometrie
CTPA	Computertomographie-Pulmonalis-Angiographie
DLCO	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
DLCO [% SW]	Transferfaktor für Kohlenmonoxid % vom Sollwert
dPAP	diastolischer pulmonal arterieller Druck
DPG	diastolischer Druckgradient
ECV	Energy Comparison Value / Energievergleichswert
EqCO ₂	Atemäquivalent für CO ₂
EqCO ₂ (Ruhe)	Atemäquivalent für CO ₂ in Ruhe

EqCO ₂ (VT1)	Atemäquivalent für CO ₂ an der VT1
EqCO ₂ (min)	Minimales Atemäquivalent für CO ₂
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FEV ₁ [% SW]	Einsekundenkapazität % vom Sollwert
FVC	forcierte Vitalkapazität
FVC [% SW]	forcierte Vitalkapazität in % vom Sollwert
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRCT	High-resolution computed tomography, Hochauflösende Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
HZV (Fick)	Herzzeitvolumen nach Fick
HZV (Thermo)	Herzzeitvolumen bestimmt über Thermodilution
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
Ipc-PH	isolated post-capillary PH, isolierte postkapilläre PH
KCO	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid
KCO [% SW]	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid % vom Sollwert
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
LAE	Lungenarterienembolie
LHD	Left heart disease
LuFu	Lungenfunktionstest
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MEF25	Maximal expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität
MEF25 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität % vom Sollwert
MEF50	Maximal expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität

MEF50 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität % vom Sollwert
MEF75	Maximal expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität
MEF75 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität % vom Sollwert
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
mRAP	rechtsatrialer Mitteldruck
MRPA	Magnetresonanz-Pulmonalis-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association Klassifikation
PaETCO ₂ (0 Watt)	Arterieller und endtidaler CO ₂ -Partialdruckgradient bei 0 Watt
PaETCO ₂ (Peak)	Arterieller und endtidaler CO ₂ -Partialdruckgradient bei maximaler Belastung
PA	Pulmonalisangiographie
PaCO ₂	Arterieller CO ₂ -Partialdruck
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PaO ₂	Arterieller O ₂ -Partialdruck
PH	pulmonale Hypertonie
dPAP	diastolischer pulmonal arterieller Druck
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	pulmonary artery wedge pressure, pulmonal kapillärer Verschlussdruck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, pulmonal kapillärer Verschlussdruck
PEA	pulmonale Thrombendarteriektomie
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss
PEF [% SW]	Expiratorischer Spitzenfluss % vom Sollwert
PET CO ₂	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
PET CO ₂ (Ruhe)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck in Ruhe
PET CO ₂ (VT1)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck an VT1

PET CO ₂ (max)	Maximaler endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVD	pulmonary vascular disease, Pulmonal vaskuläre Erkrankung,
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
PVR (Fick)	Pulmonal vaskulärer Widerstand, Fick'sche Methode
PVR (Thermo)	Pulmonal vaskulärer Widerstand, Thermodilutionsmethode
mRAP	rechtsatrialer Mitteldruck
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC	receiver operating characteristic
Rtot [% SW]	Totaler Atemwegswiderstand % vom Sollwert
RV	rechtsventrikulär
RV	Residualvolumen
RV [% SW]	Residualvolumen % vom Sollwert
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVESD	Rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser
RVIP	Right ventrikulär insertion points / rechtsventrikuläre Insertionspunkte
SD	Standardabweichung
SHIP	Study of Health in Pomerania
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
SvO ₂	Mixed venous oxygen saturation / gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
T1	T1-Gewichtung
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TLC	totale Lungenkapazität
TLC [% SW]	totale Lungenkapazität % vom Sollwert
TPG	transpulmonaler Gradient
TTE	transthorakale Echokardiographie
V/Q	Ventilations-/Perfusionsszintigraphie
VC	Vitalkapazität
VC [% SW]	Vitalkapazität % vom Sollwert
VE	minute ventilation, Atemminutenvolumen
VE (Ruhe)	Atemminutenvolumen in Ruhe

VE (VT1)	Atemminutenvolumen an der VT1
VE (Peak)/VE (max)	Maximales Atemminutenvolumen
venSO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ (Ruhe)	O ₂ -Aufnahme in Ruhe
VO ₂ (ml/kg/min)	O ₂ -Aufnahme in Ruhe in ml/kg/min
VO ₂ (VT1)	O ₂ -Aufnahme an der VT1
VO ₂ (VT1, ml/kg/min)	O ₂ -Aufnahme an der VT1 in ml/kg/min
VO ₂ (Peak)	Maximal erreichte O ₂ Aufnahme
VT1	first ventilatory threshold, erste ventilatorische Schwelle, entspricht anaerobic threshold, ventilatorisch bestimmter Beginn des aerob-anaeroben Übergangs
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHO-FC	World Health Organization functional classification
WSPH	World Symposium on Pulmonary Hypertension
WU	wood units
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Pulmonale Hypertonie (PH)

1.1.1. Definition

Seit dem 1. Welt-Symposium über pulmonale Hypertonie (World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH) in Genf 1973, organisiert durch die WHO, ist eine PH definiert als ein mittels Rechtsherzkatheter (RHK) in liegender Position in Ruhe gemessener mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg (Hatano S 1975). Dieses Genfer WHO-Treffen widmete sich im Wesentlichen der primären PH, einer schweren Form der PH, die bei Patienten beobachtet worden war, die einige Jahre den Appetitzügler Aminorex eingenommen hatten (Gurtner 1972). In dem Bericht wurde anerkannt, dass dieser obere Cut-Off-Wert empirisch und willkürlich gewählt worden war (Hatano 1975). Dieser konservativ festgelegte cut-off-Wert erlaubte es jedoch Klinikern schwere Formen einer PH infolge primärer PH von anderen PH-Formen (insbesondere infolge von Lungenerkrankungen), die durch einen niedrigeren mPAP-Wert charakterisiert waren, zu unterscheiden (Simmoneau 2019). Diese Definition blieb in den folgenden WSPH-Symposien von 1998 bis 2013 im Wesentlichen unverändert (Barst 2004; Badesch 2009; Hoeper 2013).

Diese nicht zufriedenstellende, im Wesentlichen nur auf den hämodynamischen Parameter, mPAP, basierende Definition und stetige neue Erkenntnisse über die verschiedenen Ursachen und hämodynamischen Besonderheiten einer PH, führten zu einer fortgesetzten Diskussion und Weiterentwicklung der daraus resultierenden Leitlinien.

1.1.2. Historische Entwicklung der Klassifikation

1.1.2.1. Klassifikation der PH seit 1973

Die Tagungsergebnisse des 1. WSPH 1973 in Genf wurden in einem 45-seitigen Dokument festgehalten (Hatano et al., 1975; Kovacs & Olschewski, 2021). Dieses umfasste bereits

wichtige Aussagen, beispielsweise, dass der mPAP 20 mmHg bei Gesunden nicht überschreitet und eine PH definitiv ab einem mPAP von über 25 mmHg vorliegt. Außerdem wurde die hohe Wertigkeit der RHK-Untersuchung schon früh festgehalten. Hämodynamische Aspekte handelte dieser Bericht allerdings noch nicht ab. Die Konferenz forderte jedoch die Erstellung eines internationalen Registers zur Generierung von Daten zur weiteren Erforschung dieser Erkrankung.

Im Jahre 1981 wurde schließlich vom National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health (NIH) ein 32 Zentren umfassendes nationales Register für Patienten mit PH eingerichtet (Fishman, 1990; Fishman, 2004). Beim Abschluss des Registers konnte eine über das Erwartungsmaß hinausgehende Klärung der klinischen, pathophysiologischen und morphologischen Aspekte der Erkrankung erreicht werden (Fishman, 2004; Pietra, 1990).

Das 2. WSPH fand 1998 in Evian statt und stellte erstmalig eine Klassifikation der PH in fünf Kategorien auf: 1) PAH, 2) pulmonal-venöse Hypertonie, 3) PAH in Verbindung mit Erkrankungen des Atmungssystems oder Hypoxämie, 4) PAH aufgrund chronischer thrombotischer oder embolischer Erkrankungen und 5) PAH aufgrund von Erkrankungen der Lungengefäße (Fishman, 2004; Kovacs & Olschewski, 2021; Rich, 1998; Simonneau et al., 2004).

2003 wurde das 3. WSPH in Venedig abgehalten. Wichtige Änderungen der Nomenklatur, der klinischen Klassifikation und der therapeutischen Ansätze der PH wurden vereinbart. Der RHK wurde in seiner diagnostischen Wertigkeit bestätigt und weitere hämodynamische Schwellenwerte für PAWP oder den linksventrikulären enddiastolischen Druck (≤ 15 mmHg) sowie PVR (> 3 WU) festgehalten (Barst et al., 2004; Fishman, 2004; Kovacs & Olschewski, 2021).

2008 wurde in Dana Point das 4. WSPH abgehalten. Inhaltlich erkannte man zwar auf Basis einer großen Datenbank von 1.200 gesunden Probanden, dass die Obergrenze für Gesunde bei einem mPAP von 20 mmHg liegt, jedoch wurde im Beschluss zur Vermeidung einer Überdiagnostik und -therapie auf eine Änderung des Schwellenwertes verzichtet. Die Änderung der Definition umfasste lediglich eine Anpassung von mPAP > 25 mmHg auf mPAP ≥ 25 mmHg als hämodynamischen Schwellenwert. Darüber hinaus wurde aber anerkannt, dass der mPAP bei Belastung altersabhängig ist und ein einzelner Schwellenwert nicht zur Beurteilung taugt (Kovacs et al., 2009; Kovacs & Olschewski, 2021; Olschewski H, 2011). Die anschließend von

der ESC/ERS publizierten Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der PH wurden 2009 veröffentlicht. Eine der Kernaussagen war die erstmalige Definition von präkapillärem (PAWP ≤ 15 mmHg) und postkapillärem Verschlussdruck (PAWP > 15 mmHg) (Galie et al., 2009; Kovacs & Olschewski, 2021; Olschewski H, 2011).

Die hämodynamische Definition der PH blieb auf der 5. WSPH 2013 in Nizza unangetastet (mPAP ≥ 25 mmHg). Aufgrund unzureichender Evidenz wurde das Belastungskriterium jedoch nicht wieder aufgenommen. Durch Wiederaufnahme der PVR, analog der 2009 veröffentlichten US-Leitlinien (Kovacs & Olschewski, 2021; McLaughlin et al., 2009), mit einem Schwellenwert PVR > 3 WU, konnten mehrere Vorteile erzielt werden, u. a. wurde die Notwendigkeit eines RHK unterstrichen und eine bessere Differenzierung der auf einer Linksherzerkrankung basierten PH ermöglicht (Hoepfer et al., 2013; Kovacs & Olschewski, 2021). Der diastolische Druckgradient, definiert als DPG = dPAP – PAWP wurde zur Differenzierung der postkapillären PH über den Grenzwert von 7 mmHg herangezogen. Dies macht eine Unterteilung in eine isolierte postkapilläre PH (PAWP > 15 mmHg und DPG < 7 mmHg) und eine kombinierte postkapilläre PH (PAWP > 15 mmHg und DPG ≥ 7 mmHg) möglich. Physiologische Überlegungen waren der Grund für einen Wechsel vom transpulmonalen Gradienten (TPG) zu DPG zur Differenzierung der postkapillären PH. Der dPAP ist geringer vom PAWP beeinflusst als der mPAP und der DPG stärker vom Schlagvolumen abhängig (Harvey et al., 1971; Kovacs & Olschewski, 2021; Naeije et al., 2013). Die 2015 aktualisierten ESC/ERS-Leitlinien orientierten sich an der 5. WCPH von Nizza. Der definierte Schwellenwert für eine PH wurde bei einem mPAP > 25 mmHg in Ruhe belassen, der Terminus „belastungsinduzierte PH“ nicht aufgenommen. Die hämodynamische Definition der PH erfolgte anhand der Parameter PAWP ≤ 15 mmHg und PVR > 3 WU. Die präkapilläre PH wurde ohne Einbezug der PVR definiert als mPAP ≥ 25 mmHg und PAWP ≤ 15 mmHg. Die Definition der postkapillären PH blieb unangetastet (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Kovacs & Olschewski, 2021).

Das 6. WSPH 2018 in Nizza bildete die Grundlage für die aktuell gültige Definition und die angewandten Parameter. Mit Abstand wichtigster Aspekt war die Festlegung des Grenzwertes für den mPAP auf einen Wert von 20 mmHg und damit ein Verlassen der willkürlichen Definition zugunsten eines evidenzbasierten Ansatzes (Kovacs & Olschewski, 2021; Lange et al., 2020; Rosenkranz et al., 2019; Simonneau et al., 2019). In jüngeren Studien konnte belegt werden, dass ein Anstieg des mPAP > 20 mmHg mit dem Risiko des Voranschreitens der

Erkrankung (Valerio et al., 2013) und einer Zunahme der Mortalität assoziiert ist (Douschan et al., 2018; Kovacs & Olschewski, 2021; Maron et al., 2016).

Maßgeblich wird die präkapilläre PH durch die Parameter $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg und $PVR \geq 3$ WU definiert, während die postkapilläre PH in der Konferenz in eine „isolierte postkapilläre PH“ mit einem $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP > 15$ mmHg und $PVR < 3$ WU und eine "kombinierte prä- und postkapilläre PH" mit $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP > 15$ mmHg und $PVR \geq 3$ WU aufgeteilt wird. Eine Renaissance der Definition der belastungs-assoziierten PH konnte in der 6. WSPH nicht verabschiedet werden, obgleich aktuelle Daten Hinweise für den Nutzen einer frühzeitigen Diagnose für das Behandlungsergebnis postulierten (Herve et al., 2015; Kovacs et al., 2017; Kovacs & Olschewski, 2021).

Die zahlreichen Änderungen der Definitionen und Klassifikationen der PH seit 1973 bis 2018 sind in Tabelle 1 (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Kovacs & Olschewski, 2021; Simonneau et al., 2019) zusammengefasst.

Die Diskussion und Anpassung der Leitlinien setzt sich jedoch fort. Die PH ist laut den Protokollen des 6. WSPH 2018 und den am 30. August 2022 veröffentlichten, aktualisierten Leitlinien der ESC/ERS durch einen $mPAP > 20$ mmHg definiert (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Kovacs & Olschewski, 2021). Bis zu dieser Konferenz, war die Diagnose einer PH durch einen $mPAP > 25$ mmHg zu stellen. (Simonneau et al., 2019). Der Normwert für gesunde Probanden liegt bei einem $mPAP$ von $14 \pm 3,3$ mmHg (Kovacs et al., 2009). In Anbetracht des $mPAP$ von 14 mmHg entspricht der definierte Wert von > 20 mmHg zwei Standardabweichungen über der oberen Grenze des Normwertes (d. h. über dem 97,5. Perzentil). Dies ist die Basis für den wissenschaftlichen Ansatz (Simonneau et al., 2019).

Der $mPAP$ -Wert wäre jedoch, unabhängig davon, welcher $mPAP$ -Cut-off-Wert für die Definition von PH herangezogen wird (≥ 25 oder > 20 mmHg), isoliert betrachtet, nicht genau genug zur Charakterisierung des klinischen Zustandes oder des zugrundeliegenden pathologischen Prozesses (Simonneau et al., 2019).

Tabelle 1: Übersicht zur historischen Entwicklung der Definition der PH (Kovacs & Olschewski, 2021).

WSPH/guideline document	PH	PAH	Pre-capillary PH	Post-capillary PH	Exercise PH
First WSPH (Geneva 1973)	mPAP >25 mmHg	Not defined	Not defined	Not defined	mPAP >30 mmHg
Second WSPH (Evian 1998)	No change	No change	No change	No change	No change
Third WSPH (Venice 2003)	No change	mPAP >25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg + PVR >3 WU	No change	No change	No change
ESC PAH Guidelines 2004 [6]	No change	No change	No change	No change	No change
Fourth WSPH (Dana Point 2008)	mPAP ≥25 mmHg	mPAP ≥25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg	No change	No change	Not defined
ESC/ERS PH Guidelines 2009 [9]	No change	No change	mPAP ≥25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg	mPAP ≥25 mmHg + PAWP >15 mmHg (passive: TPG ≤12 mmHg, reactive: TPG >12 mmHg)	No change
Fifth WSPH (Nice 2013)	No change	mPAP ≥25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg + PVR >3 WU	mPAP >25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg + PVR >3 WU	mPAP ≥25 mmHg + PAWP >15 mmHg (isolated: DPG <7 mmHg, combined: DPG ≥7 mmHg)	No change
ESC/ERS PH Guidelines 2015 [15]	No change	No change	mPAP ≥25 mmHg + PAWP ≤15 mmHg	mPAP ≥25 mmHg + PAWP >15 mmHg (isolated: DPG <7 mmHg and/or PVR ≤3 WU, combined: DPG ≥7 mmHg and/or PVR >3 WU)	No change
Sixth WSPH (Nice 2018)	mPAP >20 mmHg	mPAP >20 mmHg + PAWP ≤15 mmHg + PVR ≥3 WU	mPAP >20 mmHg + PAWP ≤15 mmHg + PVR ≥3 WU	mPAP >20 mmHg + PAWP >15 mmHg (isolated: PVR <3 WU, combined: PVR ≥3 WU)	No change

Ein erhöhter mPAP-Wert ist, isoliert betrachtet, nicht geeignet, ein klinisches Zustandsbild zu beschreiben und lässt auch keine Schlussfolgerung auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus zu. Ein erhöhter PAP kann verschiedene Ursachen mit unterschiedlichen Behandlungsweisen und Verläufen haben, wie eine Erhöhung des Herzzeitvolumens (CO), kardiale Links-Rechts-Shunts, eine Erhöhung des PAWP bei Linksherzerkrankungen (LHD) und Hyperviskosität. Auch strukturelle Veränderungen der kleinen Lungenarterien können im Sinne einer pulmonalen Gefäßerkrankung (PVD) zur PAP-Erhöhung führen (Simonneau et al., 2019). Aus diesem Grund werden in Abhängigkeit von PAP, PAWP, CO, DPG und der PVR verschiedene hämodynamische Definitionen der PH unter stabilen klinischen Bedingungen definiert. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die hämodynamische Einteilung (Hoepfer et al., 2013; Humbert,

Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Kovacs & Olschewski, 2021; Simonneau et al., 2019; Vazquez & Klinger, 2020).

Das Vorhandensein einer präkapillaren PAH ist definiert durch einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen PVR ≥ 2 WU. Außerdem dürfen keine anderen Ursachen, wie z.B. eine PH auf Grund von Lungenerkrankungen, CTEPH oder anderen seltenen Krankheiten vorliegen (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

Die präkapilläre PH betrifft nach der aktuellen klinischen Klassifikation von 2022 Patienten der Gruppen 1, 3 und 4, einige Patienten der Gruppe 5 und selten Patienten der Gruppe 2 mit kombinierter prä- und postkapillarer PH (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Simonneau et al., 2019).

Definiert ist die postkapilläre pulmonale Hypertonie unter hämodynamischen Gesichtspunkten durch einen mPAP > 20 mmHg und einen PAWP > 15 mmHg. Maßgeblich für die Differenzierung zwischen Patienten mit einer präkapillären Komponente (Cpc-PH) und solchen mit einer isolierten postkapillären PH (Ipc-PH) ist der PVR, welcher für die isolierte PVR ≤ 2 WU und für die kombinierte PVR > 2 WU definiert wurde (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

Mit der aktualisierten Leitlinie vom August 2022 fand erstmals der Begriff der PH unter Belastung Einzug in die Europäischen Empfehlungen. Die Definition wurde über den ausgeprägt altersabhängigen mPAP/CO-Slope zwischen Ruhe und Belastung von > 3 mmHg/L/min gesetzt. In Rückenlage wird für den Slope eine Grenze von 1,6 - 3,3 mmHg/L/min postuliert. Ein Anstieg von $> 3,0$ mmHg/L/min gilt bei einem Alter < 60 Jahren als nicht physiologisch und ist bei Patienten > 60 Jahren ein äußerst seltener Befund (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Zeder et al., 2022). Patienten mit Belastungsdyspnoe mit einem pathologischen Anstieg des PH unter Belastung haben eine schlechtere Prognose (Ho et al., 2020; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022). Dies betrifft auch andere Entitäten mit kardiovaskulärer Pathologie, wie beispielsweise Patienten mit gestörter linksventrikulärer Funktion oder bei Systemischer Sklerose (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Lewis et al., 2011; Stamm et al., 2016). Die prognostische Wertigkeit

belastungsbezogener Untersuchungen bei der Systemischen Sklerose stützt diesen Aspekt (Ewert et al., 2019).

Die Definitionen und Empfehlungen der aktualisierten Leitlinien der ESC/ERS vom August 2022 (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022) finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie. Aktualisiert und modifiziert nach (Hoepfer et al., 2013; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Kovacs & Olschewski, 2021; Simonneau et al., 2019; Vazquez & Klinger, 2020).

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen
PH	mPAP > 20 mmHg	Alle
Präkapilläre PAH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU	1. Pulmonal-arterielle Hypertonie 3. PAH auf Basis von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH infolge einer Linksherzerkrankung 5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 2 WU	
Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG > 7 mmHg und/oder PVR > 2 WU	
Belastungs-PH	mPAP/CO-Slope zwischen Ruhe und Belastung von > 3 mmHg/L/min	

1.1.2.2. Nizza-Klassifikation 2018

Zur Beschreibung der verschiedenen Ursachen und dem zugrundeliegenden Pathomechanismus einer PH, unabhängig von hämodynamischen Parametern, erfolgte die Einteilung in verschiedene Klassifikationen.

Die aktuell gültige Nizza-Klassifikation 2018 mit der Unterteilung in 5 WHO-Gruppen ist in Abbildung 1 dargestellt. Die WHO-Gruppe 1 umfasst die Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), in der Gruppe 2 werden die pulmonalen Hypertonien infolge einer Linksherzerkrankung beschrieben, die 3. Gruppe fasst die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen zusammen. Die WHO-Gruppe 4 beinhaltet die pulmonale Hypertonie infolge pulmonal-arterieller Obstruktion. In der letzten und 5. WHO-Gruppe werden alle pulmonalen Hypertonien infolge unklarer oder multifaktorieller Mechanismen zusammengefasst (Simonneau et al., 2019).

WHO Gruppe 1	WHO Gruppe 2	WHO Gruppe 3	WHO Gruppe 4	WHO Gruppe 5
1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	2. Pulmonale Hypertonie aufgrund von Linksherzerkrankungen	3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	4. Pulmonale Hypertonie aufgrund pulmonal-arterieller Obstruktion	5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
1.1 Idiopathische PAH (IPAH) 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) 1.3 Medikamentös/toxin-induzierte PAH (DPAH) 1.4 PAH assoziiert (APAH) mit: 1.4.1 Kollagenosen 1.4.2 HIV 1.4.3 portale Hypertonie 1.4.4 angeborene Herzfehler 1.4.5 Bilharziose 1.5 PAH bei Langzeit-Respondern auf Calciumkanalblocker 1.6 PAH mit Eigenschaften einer pulmonalen venookklusiven (PVOD) und/oder pulmonal-kapillären (PCH) Beteiligung 1.7 Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)	2.1 PH bei Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF 2.2 PH bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF 2.3 Herzklappenerkrankungen 2.4 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Konditionen, die zu einer postkapillären PH führen	3.1 Obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Restriktive Lungenerkrankung 3.3 andere Lungenerkrankungen mit restriktiven/obstruktiven Anteilen 3.4 Hypoxämie ohne Lungenerkrankung 3.5 Entwicklungsassoziierte Lungenerkrankungen	4.1 CTEPH 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen	5.1 Hämatologische Erkrankungen 5.2 Systemische oder metabolische Erkrankungen 5.3 Andere 5.4 Komplexe angeborene Herzfehler

Abbildung 1: Nizza-Klassifikation 2018 der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach (Simonneau et al., 2019).

Die WHO-Gruppe 4 wird in der vorliegenden Dissertation im Folgenden dezidiert abgehandelt.

1.1.2.3. Funktionelle Klassifikation der PH nach WHO

Die funktionelle Klassifikation der PH orientiert sich an der Einteilung an der für Herzinsuffizienz gültigen Klassifikation der NYHA und stellt eine Abwandlung derselben dar. Etabliert wurde das funktionelle Klassifikationssystem 1998 durch die WHO. Die Abbildung 2 schlüsselt die einzelnen WHO-Funktionsklassen nach den aktuell gültigen Leitlinien auf (Galiè et al., 2016; Humbert Kovacs, et al., 2022; Madden, 2015).

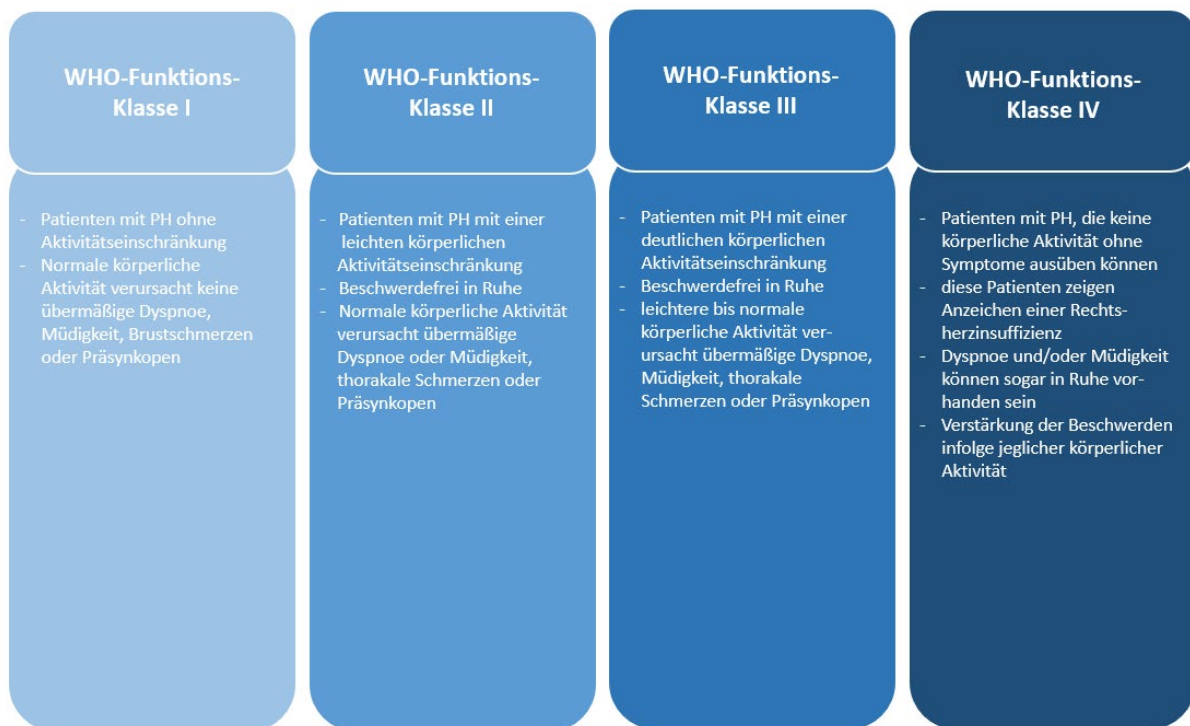


Abbildung 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie analog der New York Heart Association (NYHA), modifiziert nach (Galiè et al., 2016; Humbert Kovacs, et al., 2022; Madden, 2015).

1.1.3. Definition der Chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Die Basis zur Diagnosefindung einer CTEPH nach den ESC/ERS Leitlinien von 2022 beruht auf Befunden, die zur Differenzierung von einer „subakuten Lungenarterienembolie“ (LE) eine mindestens drei Monate andauernde, suffiziente Antikoagulation fordern (Delcroix et al., 2021; Galie et al., 2015; Humbert Kovacs, et al., 2022). Hämodynamisch definiert ist die CTEPH als pulmonal arterielle Hypertonie mit einem mPAH ≥ 25 mmHg und einem PAWP ≤ 15 mmHg in Ruhe. Die Diagnose der CTEPH wird üblicherweise über einen RHK bestätigt (Wilkens et al., 2018). Die Einengung oder Verlegung subsegmentaler, segmentaler oder größerer pulmonaler Arterien durch postembolisches fibrosierendes Material gilt als ursächlich für die CTEPH. Diagnosekriterium ist ein Mismatch in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie mit mindestens einem großen Perfusionsdefekt in einem Segment oder in zwei Subsegmenten oder der Nachweis einer pulmonalen Gefäßläsion in der Computertomographie und/oder der Magnetresonanztomographie oder der Pulmonalisangiographie. Daran beteiligt ist ein verändertes vasculäres Remodelling, initiiert und verstärkt durch eine Kombination veränderter Angiogenese, eingeschränkter Fibrinolyse und endothelialer Dysfunktion (Wilkens et al., 2018).

1.1.4. Definition der Chronischen thromboembolischen pulmonalen Erkrankung CTEPD

Der einzige Unterschied zwischen CTEPH und CTEPD ist das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer PH in Ruhe. (Delcroix et al., 2021; Wilkens et al., 2018). Bei der CTEPH tritt eine Druckerhöhung im Allgemeinen erst unter Belastung auf. Die übrigen Kriterien entsprechen denen der CTEPH. Die Symptomatik ist ähnlich mit vergleichbar reduzierter Lebensqualität. Die Indikationen für eine chirurgische oder interventionelle Behandlung entsprechen denen der CTEPH (Albani et al., 2019; Taboada et al., 2014; Wilkens et al., 2018).

1.1.5. Klinische Manifestation der PH

Die PH ist eine Erkrankung, die in einer älter werdenden Gesellschaft mit zunehmender Prävalenz assoziiert ist und infolgedessen anhand der klinischen Symptomatik als wichtige Differentialdiagnose Beachtung finden sollte (Hoeper et al., 2016).

Die Symptomatik der PH ist in den unterschiedlichen WHO-Gruppen ähnlich und eher unspezifisch. Führendes Symptom der PH ist die Dyspnoe (Ewert et al., 2015). Weitere klinische Manifestationen sind Müdigkeit, Schwäche, Brustschmerzen, Schwindel/Synkopen und, seltener, Husten. Ödeme, Aszites, abdominale Blähungen sind häufig Folge einer fortgeschrittenen Rechtsherzinsuffizienz. Selten sind Hämoptysen, ein Ortner-Syndrom (einseitige Stimmbandlähmung) und Herzrhythmusstörungen (Frost et al., 2019; Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Grünig et al., 2010). Aufgrund einer Fehlinterpretation dieser Symptome kann es zu einer verzögerten Diagnosefindung (Olschewski H, 2011) und auch zu Fehldiagnosen mit inadäquater Behandlung kommen (Deaño et al., 2013; Maron et al., 2021).

Die Inspektion ist bei der körperlichen Untersuchung essentiell bei klinischem Verdacht auf eine PH. Patienten mit PH zeigen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium eine Kachexie oder Muskelatrophie, diese kann aber auch ganz fehlen. Meist findet sich ein guter Ernährungszustand.

Charakteristisch ist bei der Auskultation des Herzens ein betonter 2. Herzton mit Akzentuierung der Pulmonalkomponente zu hören. Liegt eine signifikante Pulmonalklappeninsuffizienz, resultierend aus einer PH vor, ist ein diastolisches Decrescendo-Geräusch auskultierbar. Eine Trikuspidalinsuffizienz äußert sich meist als systolisches Geräusch mit Punctum maximum über dem 3. - 5. ICR. Die Lunge ist auskultatorisch zumeist unauffällig. Beinödeme, Aszites, eine Halsvenenstauung oder ein Galopprrhythmus sind Zeichen einer rechtsventrikulären Dekompensation. Schwere klinische Verläufe können durch eine vertiefte Atmung und/oder acetonarartigen Foetor imponieren (Grünig et al., 2010; Olschewski et al., 2006; Olschewski H, 2011). Tabelle 3 listet die Häufigkeiten der Symptome in einer deutschen Spezialambulanz auf (Olschewski H, 2011).

Tabelle 3: Häufigkeiten der Symptome in einer Spezialambulanz (n=187) (Olschewski H, 2011; Rich et al., 1987).

	Als eines der ersten Zeichen	In der Spezialambulanz
Luftnot bei Belastung	60 %	98 %
Müdigkeit	20 %	73 %
Thorakale Schmerzen	7 %	47 %
Schwächeanfälle	12 %	41 %
Beinödeme	3 %	37 %
Herzstolpern	5 %	33 %
Raynaud-Syndrom	10 %	

1.1.6. Diagnostik der PH

1.1.6.1. Diagnostischer Algorithmus der PH

Die Anamnese-Erhebung mit Erfassung von Symptomen und Auswertung von Vorbefunden sind erster Schritt zur Diagnosefindung einer PH. Symptome sind häufig unspezifisch. Eine Luftnot unklarer Genese sollte den Verdacht auf das Vorliegen einer PH lenken.

Die Anamnese einschließlich der Familienanamnese kann wichtige Hinweise liefern, um welche Form der PH es sich handeln könnte und eine Einordnung der klinischen Beschwerden erleichtern.

Eine sorgfältige klinische Untersuchung einschließlich Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie, Labordiagnostik einschließlich BNP/NT-proBNP, Ruhe-EKG stehen am Anfang und sind oftmals bereits richtungsweisend zur Differenzierung einer kardialen oder respiratorischen Ursache der Symptome.

Das EKG kann wertvolle Informationen für die Diagnose einer PH liefern. Ein unauffälliges EKG schließt eine PH jedoch keinesfalls aus. Typische EKG-morphologische Befunde können

ein P-pulmonale, eine Achsenabweichung des rechten Herzens, eine RV-Hypertrophie, ein Rechtsschenkelblock, ein RV Strain oder eine QTc-Verlängerung sein (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015). Eine Abweichung des RV Strains von den Normwerten hat hierbei eine höhere Sensitivität als eine RV-Hypertrophie (Bonderman et al., 2011; Muraru et al., 2016). Grundsätzlich sprechen EKG-Veränderungen eher für eine schwerere Erkrankung (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022), insbesondere eine Verlängerung des QRS-Komplexes und der QTc (Rich et al., 2013; Sun et al., 2012).

Blutuntersuchungen sind für die Diagnostik einer PH im Allgemeinen von geringer Relevanz und obliegen Fragestellungen nach der Ätiologie sowie etwaiger Endorganschäden. Entsprechend der aktuellen Empfehlung der ESC/ERS und anhand einer kürzlich publizierten Metaanalyse sind jedoch NTproBNP und BNP aussagekräftige Prädiktoren für Mortalität oder für eine Lungentransplantation bei Patienten mit PH und sollten zur Risikostratifizierung bestimmt werden (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Hendriks et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022). Ein Thrombophilie-Screening inklusive Antiphospholipid- und Anticardiolipin-Antikörper sowie Lupus-Antikoagulanzen sollten alle CTEPH-Patienten erhalten (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Puebla-Aldama et al., 2022). Das Antiphospholipid-Syndrom ist das am häufigsten mit einer CTEPH assoziierte Thrombophilie-Syndrom (Delcroix, Kerr, et al., 2016). Da die PH eine hohe Prävalenz bei HIV-Patienten hat (Liu et al., 2022; Speich et al., 1991), wird die HIV-Testung für alle Patienten mit einer PH der WHO-Gruppe I (PAH) empfohlen (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

Klassische nicht-invasive pulmonale und kardiale Untersuchungsmethoden, einschließlich Echokardiographie, Bodyplethysmographie, radiologische Methoden erlauben oftmals eine weitere Differenzierung.

Die Echokardiographie und die dabei erhobenen Befunde werden unter Zuhilfenahme der Anamnese und der klinischen Manifestationen für den Entscheid über die weitere notwendige Diagnostik und die Indikationsstellung für einen RHK herangezogen (Rosenkranz S., 2016).

Die Lungenfunktionsanalyse mit ihren verschiedenen Verfahren (Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionsmessung und Atemmuskelmessung) erlaubt eine klare Aussage bezüglich des Schweregrades pulmonaler Erkrankungen (Ewert et al., 2005). Lungenfunktionell finden

sich häufig leichtgradig reduzierte Volumina in Relation zur Schwere der Erkrankung. Die DLCO ist bei den meisten Patienten erniedrigt (Sun et al., 2003; Trip et al., 2013). Lungenfunktionelle Parameter wie der FEV₁ haben einen Stellenwert über die alleinige Diffusionsmessung hinaus und könnten in Zukunft insbesondere für das Verständnis und Therapiekonsequenzen der in dieser Arbeit betrachteten CTEPH weitere Bedeutung gewinnen. Studien konnten zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang der Diagnose einer CTEPH mit erniedrigten FEV₁-Werten besteht (Fukushi et al., 2016; Yanagisawa et al., 2021).

Der PaO₂ bleibt aufgrund der bei PH häufigen alveolären Hyperventilation in Ruhe normal oder ist nur geringfügig erniedrigt. Das PaCO₂ ist aufgrund der Hyperventilation dagegen verringert (Hoeper et al., 2007).

Der Röntgen-Thorax ist zum Zeitpunkt der Diagnose bei 90% der Patienten pathologisch (Rich et al., 1987). Ein unauffälliger Befund schließt jedoch, analog zum EKG, eine PH keinesfalls aus. Typische Befunde können eine zentrale pulmonal-arterielle Dilatation sein, sowie eine Vergrößerung des rechten Vorhofs oder Ventrikels im fortgeschrittenen Stadium. Für die Differentialdiagnose kann ein Röntgen-Thorax wertvolle Informationen liefern und damit zur Unterscheidung der WHO-Gruppen beitragen (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022). Der Röntgen-Thorax ist auch hilfreich zur Unterscheidung zwischen arterieller und venöser PH (Milne, 2012).

Die Computertomographie (CT) hat ihren Stellenwert zur Ursachenfindung der PH insbesondere bei der CTEPH und kann zudem auch prognostische Informationen bezüglich der Mortalität sowie der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CTEPH bieten (An et al., 2022; Rajaram et al., 2015).

Eine CT-Angiographie mit Kontrastmittel der Pulmonalarterie ist für die Planung einer operativen Versorgung einer CTEPH obligat. Über dieses Verfahren kann u. a. das Ausmaß der Obstruktion, etwaige Fibrinbeläge oder die Intima beurteilt werden (Dartevelle et al., 2004). Die pulmonale Angiographie ist zur Planung und zur Entscheidung der richtigen Interventionsmethode, PEA oder BPA, für das Gros der Patienten erforderlich (Fedullo et al., 2001; Fukui et al., 2014; Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert Kovacs, et al., 2022). Die CT-Angiographie hat bei geringerer Invasivität und höherer Genauigkeit zudem einen Stellenwert zur

Beurteilung einer Vaskulitis oder pulmonal arterio-venöser Malformationen (Castañer et al., 2012; Nawaz et al., 2008).

Das Kardio-MRT kann Parameter für die Schweregradeinschätzung und prognostische Informationen zur Diagnosestellung und im Follow-Up liefern. Die höchsten T1-Gewichtung- (T1) und Energievergleichswerte (ECV) befinden sich an den rechtsventrikulären Insertionspunkten (RVIP) und am Septum und werden mit einer schlechten RV-Funktion und RV-Dilatation assoziiert (Alabed et al., 2021; Peacock et al., 2014). In der im August 2022 veröffentlichten aktualisierten Leitlinie der ESC/ERS wurde der Stellenwert des kardialen MRT in der Risikostratifizierung der PH gestärkt (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

Bestätigt sich anhand dieser Untersuchungen eine PH ist eine weitere Differenzierung zur Beurteilung der Notwendigkeit und ggfs. Durchführung weiterer Untersuchungen, wie CPET und/oder RHK in einem PH-Zentrum erforderlich.

Der RHK stellt ein zentrales Diagnostikum für die PH dar und ist, wenn in spezialisierten Expertenzentren durchgeführt, mit einer niedrigen Mortalität assoziiert (Hoepfer et al., 2006).

Durch all diese Befunde wird die Identifikation der häufigen Formen der PH (Gruppe 2, Gruppe 3) mit nachfolgender Differenzierung zwischen einer CTEPH und den unterschiedlichen Klassen der PAH (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert Kovacs, et al., 2022; Rosenkranz S., 2016) ermöglicht.

Die für eine PH relevanten Begleiterkrankungen und/oder Risikofaktoren, wie z. B. eine positive Familienanamnese, eine HIV-Infektion, eine KHK, eine CTD, eine portale Hypertension oder die Einnahme von Medikamenten bzw. Toxinen sollten hier in jedem Fall abgefragt werden. Abbildung 3 gibt einen Überblick über bekannte Auslösefaktoren (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015).



Abbildung 3: Medikamentöse und toxikologische Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH, modifiziert nach (Galiè et al., 2016).

Gemäß den aktuell gültigen Leitlinien der ESC/ERS sind Untersuchungen gemäß einem Diagnosepfad bei Verdacht auf eine PH angeraten. Die Expertenzentren sind in ihrem Stellenwert besonders hervorgehoben. Abbildung 4 zeigt den diagnostischen Algorithmus bei Patienten mit Luftnot unklarer Genese und/oder bei Verdacht auf eine PH gemäß der aktuellen ESC-/ERS-Leitlinien vom 30.08.2022 (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

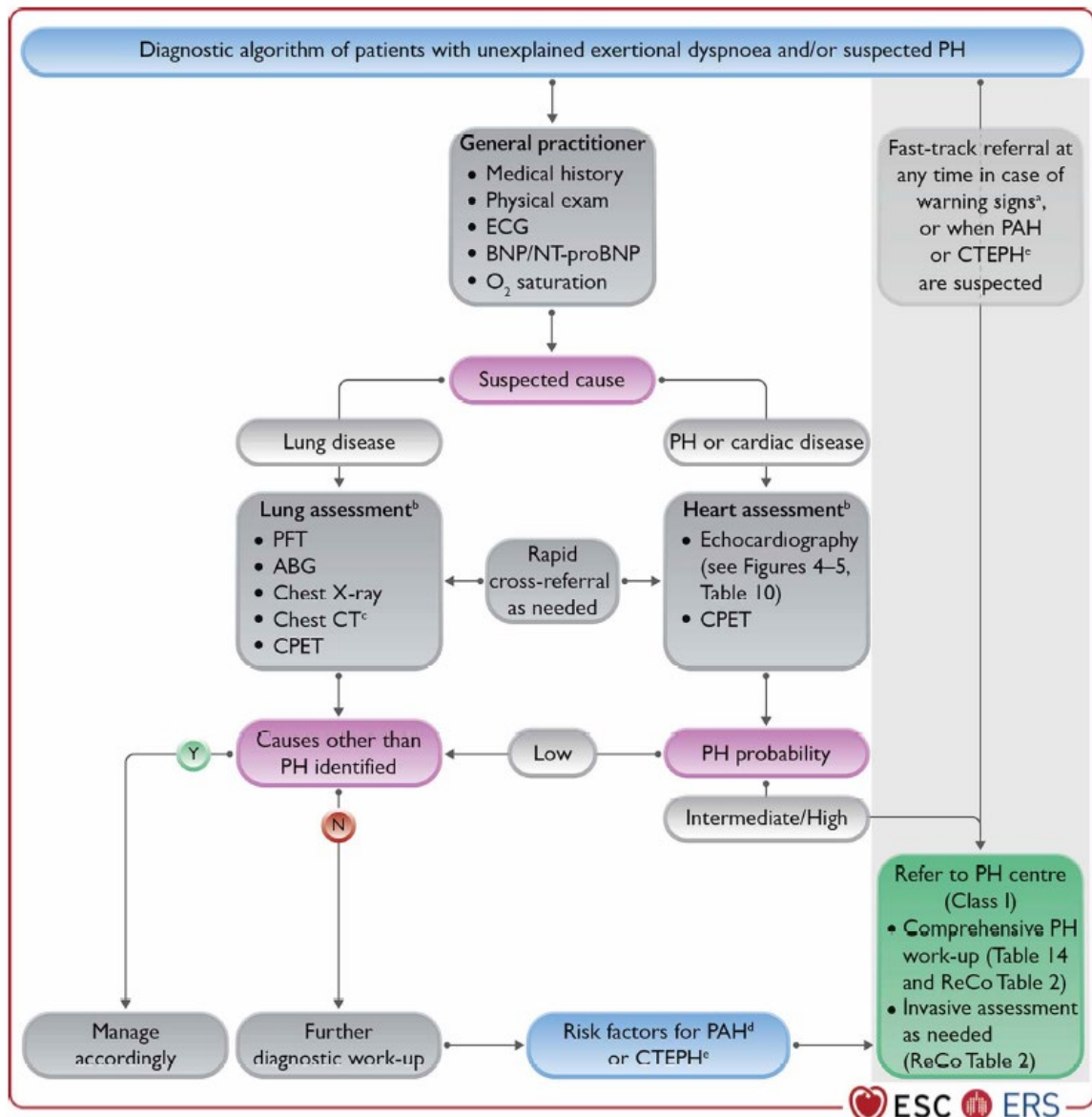


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus für Patienten mit Belastungsluftnot unklarer Ursache und/oder Verdacht auf PH (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022).

ABG: arterial blood gases, BGA; Chest CT: CT-Thoraxaufnahme; Chest X-ray, Röntgen-Thoraxaufnahme; ECG: electrocardiogram, EKG, PFT: pulmonary function test, Lufu

Tabelle 4 gibt einen vergleichenden Überblick über die klinischen Charakteristika der CTEPH und CTEPD (Lang et al., 2021; Van Kan et al., 2016)

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der CTEPH und CTEPD, modifiziert nach (Lang et al., 2021).

Diagnosekriterium	Klinische Charakteristika	
	CTEPH	CTEPD
Symptome	Ruhe- oder Belastungsdyspnoe	Belastungsdyspnoe oder keine Symptome
RHK	mPAP \geq 25 mmHg, PAWP \leq 15	mPAP < 25 mmHg (i.d.R. 21–24), PAWP \leq 15
RHK unter Belastung	-	mPAP/CO-Slope > 3 mmHg/L/min
V/Q-Szintigraphie	Perfusions-Mismatch-Defekte	Perfusions-Mismatch-Defekte
Angiographie (CTPA oder DSA)	Ringförmige Verengungen, Netze/Schlitze und chronische Totalverschlüsse (Pouch- oder spitz zulaufende Läsionen)	Ringförmige Verengungen, Netze/Schlitze und chronische Totalverschlüsse (Pouch- oder spitz zulaufende Läsionen)
CPET	-	mPAP/CO-Slope >1 (mit Totraumventilation korrelierend) und Atemäquivalente für CO ₂ -Slope >20 (Van Kan et al., 2016)
TTE	Normaler oder vergrößerter RV und RA	i.d.R. normaler RV und (leichtgradig vergrößerter) RA
Antikoagulation vor Diagnose	mind. 3 Monate	mind. 3 Monate

1.1.6.2. Besonderheiten der klinischen Manifestation der CTEPH

Das Überleben einer akuten Lungenarterienembolie, welche häufige Ursache für eine CTEPH darstellt, ist sehr oft mit körperlichen Beeinträchtigungen und einer reduzierten Lebensqualität verbunden (Sista et al., 2017). Klinisch führend für die CTEPH, analog der PH, ist die belastungsabhängige Luftnot. Die übrigen Symptome sind eher unspezifisch oder nicht vorhanden. Zeichen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz zeigen sich erst bei fortgeschrittener Erkrankung (Wilkins et al., 2018).

1.1.6.3. Besonderheiten der Diagnostik der CTEPH

Ein generelles Screening wird nicht angeraten, insbesondere da eine erhebliche Anzahl der Patienten eine CTEPH ohne anamnestischen Hinweis für eine stattgehabte Lungenarterienembolie entwickeln (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Lang et al., 2021; Wilkins et al., 2018). Lediglich bei 8,5 % der persistierend symptomatischen Patienten kann nach einer Embolie die Diagnose einer CTEPH gestellt werden (Matthias Held et al., 2014; Wilkins et al., 2018). Sinnvoll ist eine Diagnostik bei Patienten, die sich nach stattgehabter und nach drei Monaten mit suffizienter Antikoagulation noch immer symptomatisch zeigen. Eine symptomfreie Zeit zwischen der Lungenarterienembolie und dem Auftreten der CTEPH ist möglich, jedoch nicht obligat (M. Held, M. Grün, et al., 2014; Matthias Held et al., 2014; Wilkins et al., 2018).

Die ESC/ERS-Leitlinien von 2022 empfehlen keine routinemäßigen Nachuntersuchungen mittels Pulmonalisangiographie bei Patienten mit LAE, sondern empfehlen vielmehr diejenige radiologische Untersuchung, die zur Diagnose der LAE geführt hat, nach Hinweisen für eine CTEPH zu screenen (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022). In einer kürzlich durchgeführten Beobachtungsstudie (FOCUS, Follow-up After Acute Pulmonary Embolism) konnte eine kumulative 2-Jahres-Inzidenz von 2,3 % für CTEPH und 16,0 % für Post-LAE -Pathologien dokumentiert werden, die beide mit einem höheren Risiko für eine Re-Hospitalisierung und Tod verbunden waren (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Valerio et al., 2022).

Allerdings ist die Anzahl der diagnostizierten Fälle von CTEPH geringer als die Datenlage zur CTEPH-Inzidenz nach Lungenarterienembolien erwarten ließe. Oft liegen zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung 1,5 bis 2 Jahre. Eine frühe Diagnosestellung ist jedoch von prognostischer Relevanz (Wilkens et al., 2018). Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass mit der PEA und BPA Behandlungsmethoden für CTEPH-Patienten zur Verfügung stehen, die zu einer signifikanten Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate führen (Simonneau G, 2013). Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass eine frühzeitige CTEPH-Diagnostik einen hohen Stellenwert hat. Noch laufende Studien werden nach deren Abschluss und Auswertung genauere Aussagen über die Notwendigkeit der Etablierung eines Screening-Algorithmus erbringen (Boon et al., 2021).

Bei Patienten mit bekannter PH besteht der Verdacht auf eine CTEPH, wenn die V/Q-Szintigraphie nicht mit der Ventilation übereinstimmende Perfusionsdefekte zeigt (Mismatch) und durch RHK und pulmonale Gefäßdarstellung bestätigt wird (Galie et al., 2015; Kim et al., 2019; Kim et al., 2013). Die V/Q-Szintigraphie ist somit die wichtigste nichtinvasive diagnostische Methode einer CTEPH. Die Sensitivität beträgt 96 – 97 % mit einer Spezifität von 90 – 95 % (Coche et al., 2003; Tunariu et al., 2007).

Daneben kann auch die CT-Angiographie wichtige diagnostische Hinweise liefern (Kawakami et al., 2016). Jedoch könnte die Diagnose der CTEPH mit der alleinigen CT-Pulmonalisangiographie übersehen werden (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Rosenkranz S., 2016).

Sobald die nichtinvasive Diagnostik den Verdacht auf eine CTEPH erhärtet, ist eine RHK-Untersuchung zur Diagnosesicherung indiziert (Olsson et al., 2014).

Ein etabliertes Verfahren ist die transthorakale Echokardiografie (TTE). Der Parameter mit der diagnostisch höchsten Aussagekraft ist der abgeschätzte rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP). Einschränkungen des Verfahrens ergeben sich besonders bei leichten Formen einer CTEPH, da die TTE nicht immer einen Hinweis auf das Vorhandensein dieser Erkrankung gibt (M. Held, M. Linke, et al., 2014; Wilkens et al., 2018).

Die CPET stellt ein weiteres mögliches Mittel zur Frühdiagnostik dar. Die Datenlage über deren Aussagekraft ist jedoch aktuell noch sehr begrenzt. Anhand wissenschaftlicher Untersuchungen

konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer CTEPH im Vergleich zu Patienten mit einer IPAH eine erhöhte kapillär-alveoläre CO₂-Differenz bei der CPET besteht. Für Patienten mit pulmonal vaskulärer Erkrankung stellt die CPET eine vielversprechende neue, komplementäre Methode zur funktionellen Evaluation dar. Wertvolle diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer CTEPH fanden sich durch die CPET zudem bei Patienten mit normaler Echokardiographie (Gopalan et al., 2017; M. Held, M. Grun, et al., 2014; Scheidl et al., 2012).

Ein fester Algorithmus zur Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer CTEPH ist nicht etabliert. Der Diagnose-Algorithmus der Arbeitsgruppe um Delcroix hat sich jedoch bewährt und ist in Abbildung 5 dargestellt (Delcroix et al., 2021).

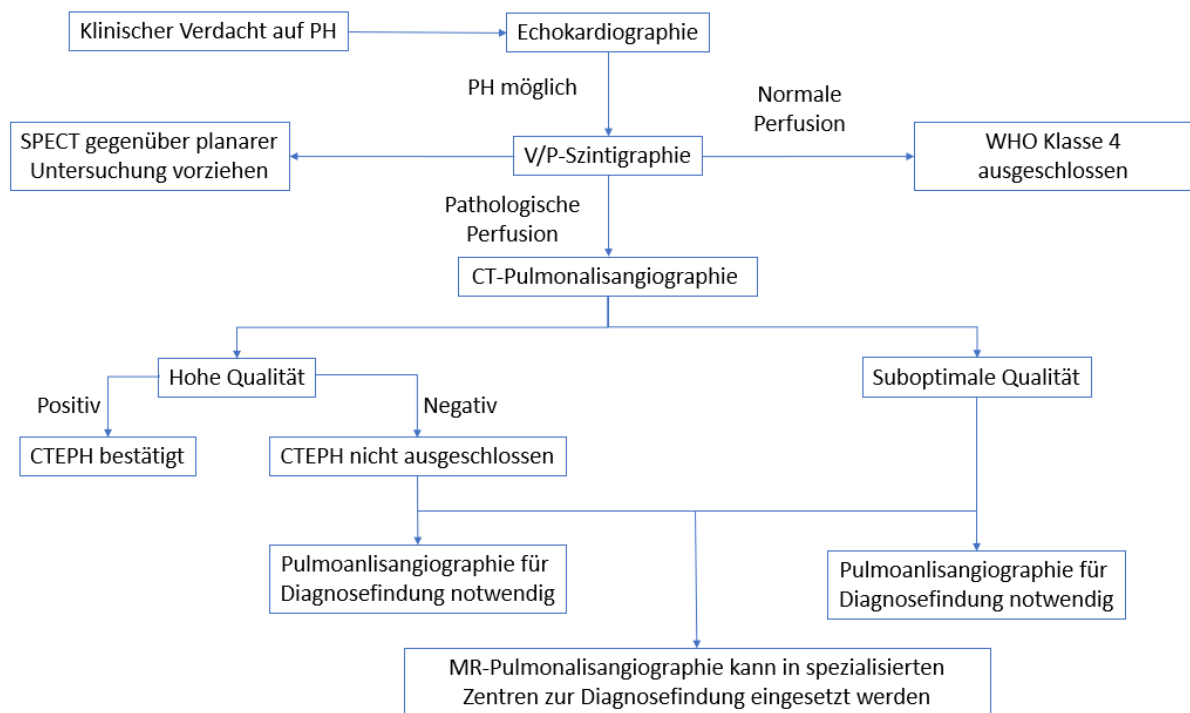


Abbildung 5: Diagnosealgorithmus für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), modifiziert nach (Delcroix et al., 2021) aus „Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment“, University of Maastricht, 2016.

1.1.7. Therapie der PH

Die Therapie der unterschiedlichen Formen von PH ist sehr komplex. Bei den WHO-Gruppen 2, 3 und 5 steht die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung im Vordergrund. Die WHO-Gruppe 4, PH aufgrund pulmonal-arterieller Obstruktion, ist Thema der vorliegenden Arbeit und wird in Abschnitt 1.1.2.3. abgehandelt.

Überwiegend für die pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Gruppe 1, stehen verschiedene medikamentöse Therapien zur Verfügung, als Einzelsubstanz gegeben, nach verbesserter Datenlage inzwischen auch als Kombinationstherapie. Die wesentlichen Vertreter sind:

1. Calciumkanal-Blocker (Calciumantagonisten),
2. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Ambrisentan, Bosentan, Macitentan,
3. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) und Guanylatcyclase-Stimulatoren (Riociguat) und
4. Prostacyclin-Analoga (Epoprosterol, Iloprost, Treprostinil, Beraprost) und Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag).

Diese Substanzen stehen teils in oraler oder intravenöser bzw. subkutaner oder in inhalierbarer Form vor. Toxische Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten sind zu beachten. Indikation, Einleitung und Überwachung der Therapie sollten in spezialisierten PH-Zentren oder PH-Netzwerken erfolgen.

Ergänzende Therapien können u.a. sein: überwachtes körperliches Training, Rehabilitation, Antikoagulation, Diuretika, Langzeitsauerstoffapplikation (LTOT), kardiovaskuläre Medikation, Behandlung einer eventuell vorhandenen Anämie, Eisensubstitution, psychosoziale Betreuung, Maßnahmen zur Sicherstellung der Therapieadhärenz (Humbert, Kovacs, et al., 2022). Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass zur umfassenden Behandlung von PH-Patienten jeglicher Entität auch Impfungen gemäß der gültigen Impfeempfehlungen präventiv beachtet werden sollen (Ewert, 2015).

1.1.7.1. Besonderheiten der Therapie der CTEPH

1.1.7.1.1. Interventionelle Therapie

Pulmonale Endarteriektomie (PEA) und pulmonale Ballonangioplastie (BPA):

Für operable Patienten stellt die PEA die Behandlung der Wahl dar. Diese Intervention führt zu erheblichen hämodynamischen und klinischen Verbesserungen. In Expertenzentren beträgt die Frühmortalität < 3 % (Delcroix et al., 2021; Ghofrani et al., 2021; Konstantinides et al., 2020; Mueller-Mottet et al., 2015; Rosenkranz et al., 2016).

In Abbildung 6 findet sich eine schematische Darstellung des Verfahrens.

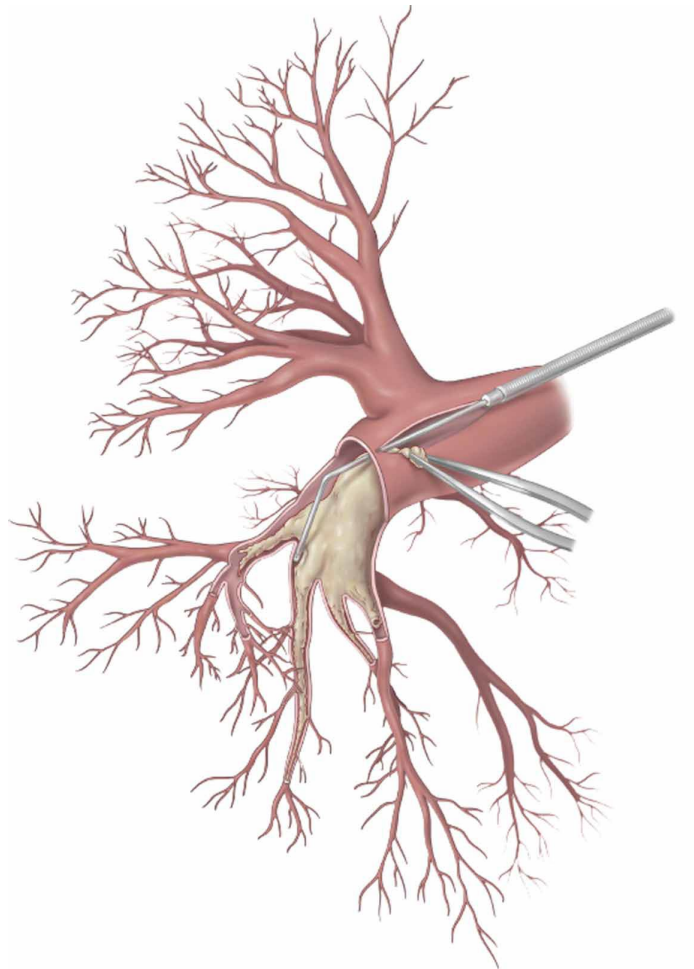


Abbildung 6: Pulmonale Endarteriektomie (PEA). Eröffnung der rechten Lungenarterie und Einführung des Saugdissektors zwischen der Arterienwand und dem fibrotischen Material. Anschließend Lösung des fibrotischen Materials von der Wand bis auf Segment- und Subsegmentebene und abschließende Entfernung mit der Zange (Delcroix et al., 2021) aus „Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment“, University of Maastricht, 2016.

Für inoperable CTEPH-Patienten ist die perkutane BPA (Abbildung 7) eine an Bedeutung gewinnende sichere und effektive Alternative. Dies wurde ermöglicht durch insbesondere in Japan entwickelte technische Verbesserungen (Hirakawa et al., 2022; Kataoka et al., 2012; Mizoguchi et al., 2012; Sugimura et al., 2012).

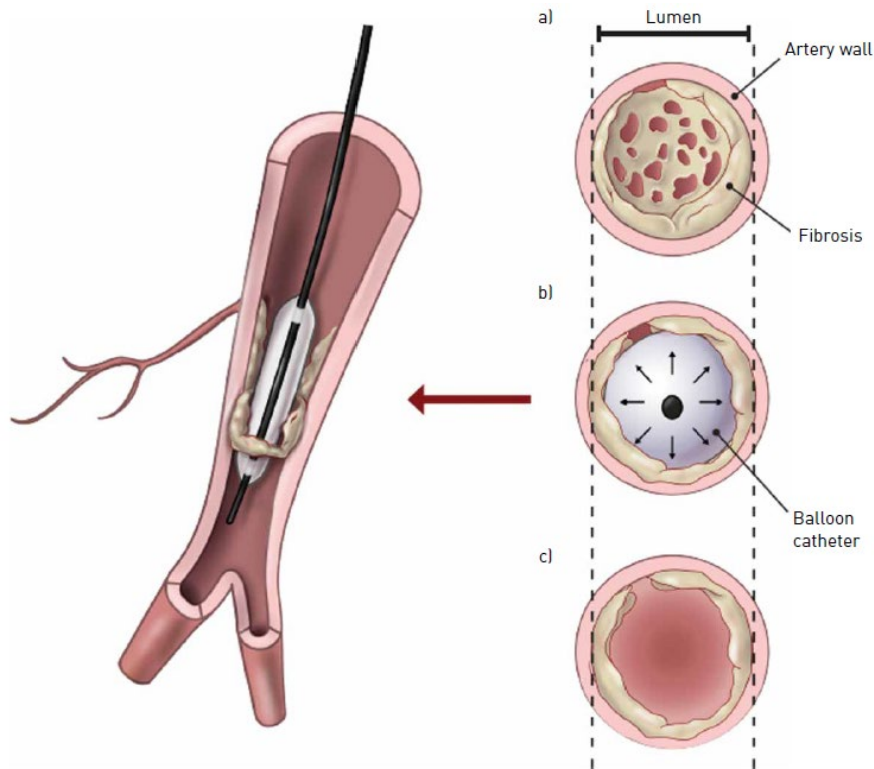


Abbildung 7: Pulmonale Ballonangioplastie (BPA). a) Bestehende netzartige Läsion (web-lesion) in einem subsegmentalen Ast der Pulmonalarterie; b) Einführung des Drahtes und Aufblasen des Ballons, dadurch wird der Draht zwischen das fibrotische Material eingeführt und der Ballon aufgeblasen, was zu einer Ruptur der Läsion führt; c) das fibrotische Material wird nun an die Gefäßwand angelagert (Delcroix et al., 2021) aus „Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment“, University of Maastricht, 2016.

Die BPA kann für Patienten, die für die PEA nicht in Frage kommen, auch in Ergänzung zur PEA oder medikamentösen Therapie, angebracht sein. Als Ersatz für eine PEA oder für eine gezielte medikamentöse Therapie, ist die BPA jedoch nicht zu verstehen (Delcroix et al., 2021; Lang et al., 2017; Madani et al., 2017; Wiedenroth et al., 2016).

1.1.7.1.2. Medikamentöse Therapie der CTEPH

Die Basistherapie der CTEPH umfasst eine lebenslange Antikoagulation, Sauerstoff bei hypoxämischen Patienten und eine diuretische Therapie bei Rechtsherzversagen (Delcroix et al., 2021; Konstantinides et al., 2019; Konstantinides et al., 2020).

Unter den Antikoagulanzen stellen VKAs aktuell die wichtigste Gruppe zur Behandlung der PAH und CTEPH dar. Allerdings gewinnen die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) zunehmend an Bedeutung (Bunclark et al., 2020; Delcroix et al., 2021; Humbert et al.; Konstantinides et al., 2019). Solide Studien insbesondere über die Wechselwirkung mit den bei CTEPH eingesetzten Vasodilatoren sind notwendig. Einige Zentren setzen NOAKs bereits regulär ein (Bunclark et al., 2020; Delcroix et al., 2021; Humbert et al.). Beispielsweise wurden am Royal Papworth Hospital (Cambridge, UK) retrospektiv CTEPH-Patienten, die sich zwischen 2007 und 2018 einer PEA unterzogen haben analysiert. 794 Patienten wurden mit VKAs und 206 mit NOAKs nach PEA behandelt (Bunclark et al., 2020). In beiden Gruppen konnten hämodynamische und funktionelle Verbesserungen registriert werden. Schwere Blutungsereignisse waren in der VKAs-Gruppe (0,67 % / Personenjahr) und der NOAK-Gruppe (0,68 % / Personenjahr) vergleichbar ($p = 1$). Jedoch war die VTE-Rezidivrate vergleichsweise höher ($p = 0,008$) in der NOAK-Gruppe (4,62 % / Personenjahr) vs. VKAs-Gruppe (0,76 % / Personenjahr), die Überlebensrate war jedoch nicht unterschiedlich (Bunclark et al., 2020).

Bei der BPA nutzen die meisten Expertenzentren offenbar die kontinuierliche VKA-Behandlung ohne Unterbrechungen (Delcroix et al., 2021).

Die spezifische Medikation der CTEPH umfasst evidenzbasierte Medikation und z. T. Off-label Anwendungen sowie im Rahmen von Studien bewährte Substanzen (Delcroix et al., 2021). Pathophysiologische Beobachtungen der CTEPH geben Hinweise auf eine Erkrankung der kleinen Lungengefäße analog der PAH. Deshalb erscheint es sinnvoll, Therapien, die auf den Endothelin-1-, Stickstoffoxid- und Prostazyklin-Signalweg abzielen, zu untersuchen (Delcroix et al., 2021; Humbert et al., 2019). Der Einsatz von Kalziumblockern wird dagegen nicht angeraten (Delcroix et al., 2021; Suntharalingam et al., 2007).

Die CTEPH wird medikamentös mit einer gezielten Therapie bei technisch nicht operablen Patienten oder bei einem inakzeptablen chirurgischen Risiko-Nutzen-Verhältnis behandelt.

In der randomisiert kontrollierten Studie CHEST-1 an 261 Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender /rezidivierender PAH nach PEA konnte unter Anwendung der spezifischen Medikation mit Riociguat ein signifikant verbesserter 6MWT und eine signifikante Reduktion des PVR im Vergleich zu Placebo dokumentiert werden. Riociguat ist ein oraler Stimulator der Guanylat-Zyklase (sGC), der auf den Stickstoffmonoxid-Stoffwechselweg abzielt (Delcroix et al., 2021; Ghofrani et al., 2013; Wilkens et al., 2018). Die Anwendung bei operablen Patienten bis zum Zeitpunkt der PEA als medikamentöses „*bridging*“ verfügt bisher über keine ausreichende Evidenz (Galiè et al., 2016; Ghofrani et al., 2021; Jensen et al., 2009; Reesink et al., 2010). Derzeit läuft jedoch eine randomisiert kontrollierte Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat als „*bridging*“ bis zur PEA evaluiert (NCT03273257) (Delcroix et al., 2021). Den Stellenwert der Therapie mit Riociguat gegenüber dem interventionellen Vorgehen über eine BPA bei inoperablen Patienten wird derzeit ebenfalls in einer Studie untersucht (NCT02634203)(Delcroix et al., 2021).

Fortschritte bei der BPA, der PEA und der medikamentösen Therapie haben die Therapiemöglichkeiten der CTEPH erheblich zum Wohle der Patienten verändert (Delcroix et al., 2021).

2. Zielstellung:

Im Anbetracht der Tatsache, dass auch mittels Echokardiographie Hinweise für eine CTEPH übersehen werden können und der aktuell unzureichenden Datenlage im Hinblick auf die Frühdiagnostik der CTEPH mittels CPET, ist es von wissenschaftlichem Interesse, das diagnostische Verfahren der CPET unter folgenden Fragestellungen zu untersuchen:

Sind anhand der erhobenen Daten aus CPET, Spirometrie, Echokardiographie und den Laborwerten Aussagen über die Prognose für Patienten CTEPH möglich?

3. Methodik

3.1. Grundlage der erhobenen Daten

Grundlage für die Arbeit war die retrospektive Datenanalyse von 527 CTEPH-Patienten. Eingeschlossen wurden Daten von sechs Zentren im Zeitraum vom 01.01.2002 bis zum 31.12.2020. Beteiligt waren die Universitätsklinik Greifswald, das Universitätsklinikum Dresden, das Universitätsklinikum Leipzig, die Pneumologische Praxis Dr. med. J. Winkler, Leipzig, das Klinikum Würzburg Mitte und das DRK-Krankenhaus in Berlin Westend.

Patienten mit unvollständigen hämodynamischen und/oder CPET-Daten ($n = 123$), $mPAP < 25$ mmHg ($n = 38$) und einem Beobachtungszeitraum von weniger als 6 Monaten wurden ausgeschlossen, so dass 345 der 527 Patienten analysiert werden konnten.

Wichtigstes Einschlusskriterium war eine CTEPH, die von tertiären Expertenzentren für pulmonale Hypertonie gemäß den zum Zeitpunkt des Einschlusses jeweilig gültigen Leitlinien bestätigt war (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015). Die CPET wurde im Stufen- (16 W/min) oder Rampenprotokoll (5 - 10 - 12,5 W Steigerung/min) mit einem kalibrierten elektromagnetisch gebremsten Fahrradergometer vom Typ Ergoselect 100; Ergoline, Bitz, Deutschland, oder vom Typ E-Bike basic Plus; GE Medical Systems, Solingen, Deutschland, durchgeführt.

Das Belastungsprotokoll wurde mit einem modifizierten JONES-Protokoll und folgender Aufteilung gefahren (Jones et al., 1985):

- 2 - 3 min. Ruhephase
- 1 - 2 min. Treten ohne Belastung
- Belastungsphase bis zur Erschöpfung

Zur Bestimmung der Gasaustauschparameter wurde unter Anwendung einer standardisierten Atemmaske (Hans Rudolph Inc.) entweder der Oxycon Pro oder der Master Screen CPX (Jäger/Viasys Healthcare, Hoechberg, Deutschland) eingesetzt.

Das aus 345 Patienten bestehende Kollektiv wurde von erfahrenen CTEPH-Chirurgen für die Indikation einer PEA oder BPA untersucht. Die Patienten wurden anhand des Entscheids für oder gegen eine Intervention in zwei Gruppen eingeteilt:

- 138 Patienten mit einer Intervention (PEA oder BPA) („Interventionsgruppe“)
- 207 Patienten mit einer konventionellen Therapie („konventionelle Gruppe“)

Bei allen Patienten erfolgte retrospektiv eine schriftliche Einwilligung zur Datenerfassung. Alle Daten wurden anonymisiert dokumentiert. Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und im Anschluss die Aufklärung und die Einwilligung zur Datenerfassung postalisch zugesandt.

3.2. Erhebung der Daten

Für die Durchführung der Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Greifswald vor (Reg.-Nr. BB 216/20, 17.11.2020).

Für das Screening nach geeigneten Patienten des Universitätsklinikums Greifswald wurde das „Greifswalder PH- Register“ und die archivierten Akten aus der Studienambulanz des Bereiches Pneumologie/Infektiologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B recherchiert. Im Universitätsklinikum Leipzig wurden die in der Datenbank der PH-Ambulanz des Bereiches Pneumologie hinterlegten Patienten und die auf dem Abteilungsserver abgelegten Spiroergometrien gescreent. In der Praxis Dr. Winkler, Leipzig, wurden über das bestehende Dokumentationssystem (mediatixx Docexpert) nach ICD-Ziffern aufgeschlüsselt und den handschriftlich dokumentierten Fällen gescreent. Die übrigen Zentren haben ihre Datensätze selbstständig erhoben und anhand der ausgewählten Parameter übermittelt. Die Daten im „Greifswalder PH- Register“ umfassen Patienten, die bei Verdacht auf eine PH eingetragen worden sind. Das Patientenkollektiv hat eine Bodyplethysmographie, eine CPET, eine TTE und einen RHK erhalten.

Alle Patienten wurden nach Zustimmung zur Datenerfassung und -erhebung hinsichtlich des Vorliegens einer PH und zum aktuellen Status (lebend, verstorben) im Follow-up erfasst (Stichtag war der 31.12.2020).

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Falldefinition einer CTEPH nach aktuell geltenden Richtlinien erfüllt und nach oben genannten Kriterien vollständige Untersuchungs-Daten aufgewiesen haben. Die schriftliche Aufklärung und Teilnahme an der Studie und Datenerfassung zu wissenschaftlichen Zwecken musste vorliegen und war Voraussetzung für die Auswertung im Rahmen dieser Studie.

Exkludiert wurden alle Patienten mit einer Kontraindikation für eine Belastungsuntersuchung einschließlich Patienten mit signifikanter Pumpeinschränkung des linken Ventrikels, instabiler KHK sowie einem Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten. Des Weiteren wurden Patienten mit anderen relevanten Lungenerkrankungen und mit relevanten muskuloskelettalen Störungen mit Einfluss auf die Belastungsfähigkeit ausgeschlossen.

Die Erhebung der Follow-Up-Parameter wurde entweder durch telefonische Kontaktaufnahme oder im Rahmen der zur Verlaufskontrolle geplanten Routinevorstellungen sichergestellt.

Abbildung 8 gibt eine Übersicht über das durchgeführte Screening des Patientenkollektivs.

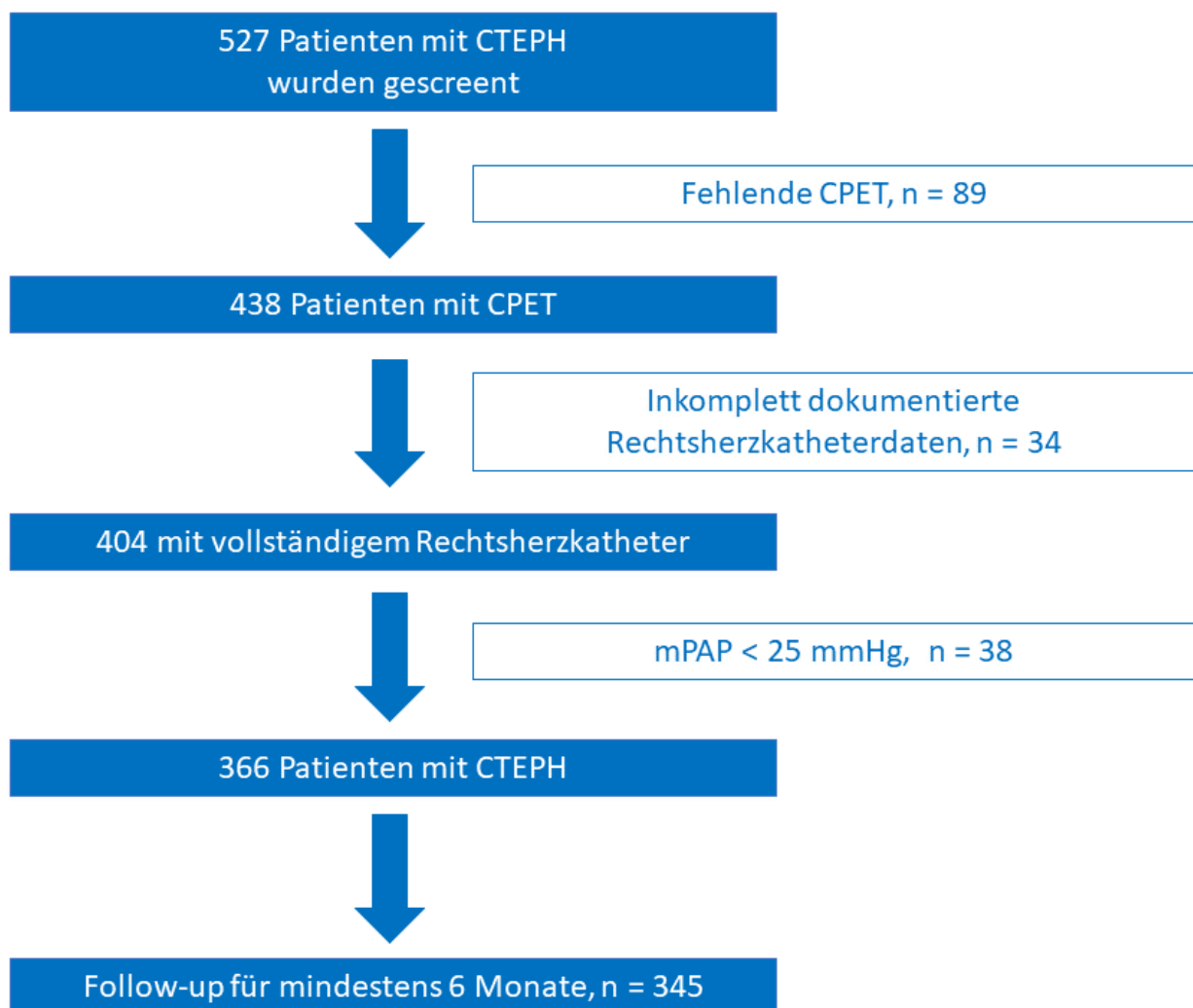


Abbildung 8: Übersicht über das Screening des Patientenkollektivs.

3.3. Hypothesen

1. *Durch die Verwendung ausgewählter spiroergometrischer Parameter kann die Prognose der CTEPH-Patienten abgeschätzt werden.*
2. *Die CPET eignet sich unter Beachtung etwaiger Komorbiditäten als diagnostische Entscheidungshilfe zur Durchführung invasiver Therapieansätze, z.B. der PEA oder der BPA.*

3.4. Methodik der Auswertung der jeweiligen Untersuchungsmethoden

Das folgende Kapitel gibt einen strukturierten Überblick über die in den Studienzentren erhobenen Daten der einzelnen Untersuchungen. Das Untersuchungspanel der vorliegenden Arbeit setzt sich aus Befunden der TTE, der Lungenfunktion inklusive Diffusionsmessung, der CPET und des RHK zusammen. Die darüber hinaus in den *Excel-Tabellen*[®] erhobenen Laborparameter werden auf Grund fehlender Berücksichtigung in der Datenanalyse nicht aufgeführt.

3.4.1. Echokardiographische Befunde

Die Dokumentation der echokardiografischen Parameter erfolgte in allen Zentren nach Auslesung aus den jeweiligen digitalen Systemen oder den in der Akte (elektronisch oder in Papierform) abgelesenen Parametern in eine definierte *Microsoft Excel*[®]-Tabelle. Die zur statistischen Auswertung erhobenen Parameter sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Die transthorakale Echokardiografie (TTE) wurde anhand der gültigen Leitlinien und Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt (Flachskampf, 2022; Hagendorff et al., 2020). Die TTE ist zwar nicht zur endgültigen Diagnosestellung und in der Folge zur Behandlungsentscheidung (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert

Kovacs, et al., 2022) der PH geeignet, ist jedoch essentieller Bestandteil des auch in Kapitel 1.1.6. Diagnostik der PH aufgeführten Algorithmus zur Diagnosefindung (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015; Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022; Rosenkranz S., 2016). Die Definition der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) folgt den Europäischen Empfehlungen und denen des American College of Cardiology (Lang et al., 2015a, 2015b). Die vereinfachte Bernoulli-Gleichung dient der Schätzung des rechtsventrikulären Druckes (RVSP) über die Geschwindigkeit der Trikuspidalklappenregurgitation (V) in mmHg.

In Abbildung 9 wird die zugrundeliegende Gleichung dargestellt:


$$\text{RVSP: } \Delta P_{\max} = 4 \times V_{\max}^2$$

Abbildung 9: Formel zur Schätzung des rechtsventrikulären Druckes (RVSP) mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (Augustine et al., 2018; Olschewski H, 2011; Rudski et al., 2010).

Tabelle 5: Listung der Echokardiographieparameter, Definition der Parameter nach (Lee et al., 2008; Nagueh et al., 2016).

Kurzform	Abgekürzter Parameter	Verwendete Einheit
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	%
EF-Score	Score zur Ejektionsfraktion	($\geq 50 = 1$, $< 50 = 2$)
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser	mm
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	mm
RVESD	Rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser	mm
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	mm
E/A	Verhältnis vom E- (mitrale Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllung) zu A-Welle (mitrale Spitzengeschwindigkeit der späten Füllung)	-
E´	Mitralanulusgeschwindigkeit	cm/s
E/E´	Verhältnis der mitralen Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllung zur Mitralanulusgeschwindigkeit	-
sPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck	mmHg
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	mm
TI	Trikuspidalinsuffizienz	ja/nein
PE	Perikarderguss	ja/nein
off. FO	Offenes (persistierendes) Foramen ovale	ja/nein
Diast. Dys.	Diastolische Dysfunktion	ja/nein

3.4.2. Lungenfunktionelle Befunde

Analog zu den echokardiographischen Parametern erfolgte die Dokumentation der Lungenfunktionsparameter nach Ablesung aus den jeweiligen digitalen Systemen in die definierte *Microsoft Excel*[®]-Tabelle. Bodyplethysmographisch wurden das RV, die TLC und der Rtot erhoben, welche auch in Relation zum Sollwert gesetzt wurden TLC [% SW], TLC, RV [% SW], RV %, Rtot [% SW], Rtot. Als Quotient aus TLC und RV wurde die RV/TLC und deren Verhältnis zum Sollwert RV/TLC [% SW]% dokumentiert. Spirometrisch konnten die VC und des Verhältnisses dieser zum Sollwert (VC [% SW]), die FVC und Verhältnis der FVC zum Sollwert (FEV₁ [% SW]), der Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung (PEF) und

Verhältnis des Spitzenflusses zum Sollwert (PEF [% SW]), der MEF75 der forcierten Vitalkapazität und des Verhältnis des PEF zum Sollwert (PEF [% SW]), der maximal expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität (MEF 75) und dessen Verhältnis zum Sollwert MEF 75 [% SW] registriert werden. Gleiches wurde MEF 50 und dessen Verhältnis zum Sollwert (MEF 50 [% SW]) sowie den MEF 25 und dem zugehörigen Sollwert (MEF 25 [% SW]) angewandt. Die Listung und Erläuterung der erhobenen Parameter finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Listung der Lungenfunktionsparameter, Definition der Parameter nach (Bösch & Criée, 2020; Bösch, 2020; Cotes et al., 1993; Criée et al., 2015; Criée et al., 2011; Meyer et al., 2018).

Kurzform	Abgekürzter Parameter	Verwendete Einheit
A	Alter	Jahre
W	Gewicht	kg
H	Größe	cm
VC	Vitalkapazität	l
VC [% SW]	Vitalkapazität (% des Sollwerts)	%
TLC	Totale Lungkapazität	l
TLC [% SW]	Totale Lungkapazität (% des Sollwerts)	%
FVC	Forcierte Vitalkapazität	l
FVC [% SW]	Forcierte Vitalkapazität (% des Sollwerts)	%
FEV₁	Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde	l
FEV₁ [% SW]	Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (% des Sollwerts)	%
FEV₁ / FVC [% SW]	Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Index	%
PEF	Peak Expiratory Flow, Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung	l × s ⁻¹ *
PEF [% SW]	Peak Expiratory Flow, Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung (% des Sollwerts)	%
MEF 75	Maximal expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität	l × s ⁻¹ *
MEF 75 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität (% des Sollwerts)	%
MEF 50	Maximal expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität	l × s ⁻¹ *

MEF 50 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität (% des Sollwerts)	%
MEF 25	Maximal expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität	$l \times s^{-1}$ *
MEF 25 [% SW]	Maximal expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität (% des Sollwerts)	%
Rtot [% SW]	Totaler Atemwegswiderstand (% des Sollwerts)	%
RV	Residualvolumen	l
RV [% SW]	Residualvolumen (% des Sollwerts)	%
RV/TLC [%]	Residualvolumen im Verhältnis zur totalen Lungenskapazität	%
RV/TLC [% SW]	Residualvolumen im Verhältnis zur totalen Lungenskapazität (% des Sollwerts)	%
DLCO	Transferfaktor für Kohlenmonoxid (auch TLCO-Diffusionskapazität)	mmol/ min/kPa
DLCO [% SW]	Transferfaktor für Kohlenmonoxid (auch TLCO-Diffusionskapazität) (% des Sollwerts)	%
KCO	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (auch DLCO-Diffusionskoeffizient)	mmol/ min/kPa/l
KCO [% SW]	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (auch DLCO-Diffusionskoeffizient) (% des Sollwerts)	%

3.4.3. Spiroergometrische Befunde

Die Methode der CPET kann sicher zurecht als eine komplexe Untersuchung bezeichnet werden. Die CPET ist ein Kernelement der vorliegenden Arbeit und dementsprechend wurde ein umfangreiches Panel an Werten erhoben. Wie auch bei den anderen Untersuchungsmethoden erfolgte die Datenaufnahme in *Microsoft Excel*[®] Tabellen in den jeweiligen Studienzentren.

Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wurde das gleiche Belastungsprotokoll angewandt. Das Belastungsprotokoll auf dem elektronisch gebremstem Fahrradergometer entspricht den gängigen in den europäischen Leitlinien und der Literatur empfohlenen Untersuchungsbedingungen mit einer Steigerung von 16 W/min im Stufen- oder von 5 - 10 - 12,5 W Steigerung/min im Rampenprotokoll ("ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing," 2003; Lang et al., 2015b; Radtke et al., 2019). In der gesamten Kohorte kam zentrumsübergreifend das gleiche Protokoll (Rampen- bzw. JONES-Protokoll) zur Anwendung.

Die aktuellen Referenzparameter (siehe Tabelle 7), welche im Rahmen der SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania) erhoben worden sind, dienten der Berechnung der CPET-Daten als Grundlage für die Normwerte (Gläser et al., 2012). Anhand der Referenzparameter wurde der definierte Sollwert für alle Untersuchungen zentral (in Greifswald) neu berechnet.

Tabelle 7: Referenzparameter der CPET, modifiziert nach (Gläser et al., 2012).

Referenzparameter der CPET, 50. Perzentile	Männer	Frauen
Maximale Leistung [Watt]	$- 103,512 - 1,5576 * A + 2,2114 * H - 0,1198 * W$	$- 80,628 - 0,7698 * A + 1,4038 * H + 0,2873 * W$
VO₂ (Ruhe) [ml/min]	$41,049 - 1,2035 * A + 0,8819 * H + 2,4902 * W$	$67,444 - 0,1612 * A + 0,4919 * H + 2,0006 * W$
VO₂ (Peak) [ml/min]	$254,761 - 22,6925 * A + 17,2463 * H + 4,4114 * W$	$- 54,739 - 9,8085 * A + 9,9172 * H + 8,0557 * W$
VO₂ (VT1) [ml/min]	$329,082 - 4,9426 * A + 4,3686 * H + 5,4209 * W$	$298,823 - 1,5512 * A + 2,3848 * H + 4,7977 * W$
RER (Peak)	$1,094 - 0,0010 * A + 0,0013 * H - 0,0018 * W$	$1,050 - 0,0007 * A + 0,0014 * H - 0,0015 * W$

Abkürzungen: A: Alter in Jahren, H: Körpergröße in cm, W: Körpergewicht in kg

Tabelle 8: Leistung der CPET-Parameter, Definition der Parameter modifiziert nach ("ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing," 2003; Gläser et al., 2012; Hager, 2021; Kroidl, 2015). Bei der Auswertung des Slopes wurde nach gängigem Vorgehen nur der lineare Anteil bis zur VO_2 (VT1) verwendet.

Kurzform	Abgekürzter Parameter	Verwendete Einheit
Alter	-	Jahre
Gewicht	-	kg
Größe	-	cm
BMI	Body-Mass-Index	kg/m ²
BSA	Body surface area, Körperoberfläche	m ²
Belastungsdauer	-	s
HF (Ruhe)	Herzfrequenz in Ruhe	Schläge/min
HF (Belastung)	Herzfrequenz unter Belastung	Schläge/min.
RRsyst (Ruhe)	Systolischer Blutdruck in Ruhe	mmHg
RRdiast (Ruhe)	Diastolischer Blutdruck in Ruhe	mmHg
RRsyst (Belastung)	Systolischer Blutdruck unter Belastung	mmHg
RRdiast (Belastung)	Diastolischer Blutdruck unter Belastung	mmHg
AF (Ruhe)	Atemfrequenz in Ruhe	Atemzüge/min
AF (Belastung)	Atemfrequenz unter Belastung	Atemzüge/min
EqCO₂ (Ruhe)	Atemäquivalent für CO ₂ in Ruhe	-
EqCO₂ (VT1)	Atemäquivalent für CO ₂ an der VT1	-
EqCO₂ (min)	Minimales Atemäquivalent für CO ₂	-
PET CO₂ (Ruhe)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck in Ruhe	mmHg
PET CO₂ (VT1)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck an VT1	mmHg
PET CO₂ (max)	Maximaler endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck	mmHg
VE/VCO₂	VE/VCO ₂ -Slope	-
VO₂ (Ruhe)	O ₂ -Aufnahme in Ruhe	ml/min
VO₂ (ml/kg/min)	O ₂ -Aufnahme in Ruhe in ml/kg/min	ml/kg/min
VO₂ (VT1)	O ₂ -Aufnahme an der VT1	ml/min
VO₂ (VT1, ml/kg/min)	O ₂ -Aufnahme an der VT1 in ml/kg/min	ml/kg/min
VO₂ (Peak) / VO₂ (max)	Maximale O ₂ -Aufnahme	ml/min
VO₂ (Peak, ml/kg/min) / VO₂ (max, ml/kg/min)	Maximale O ₂ -Aufnahme in ml/kg/min	ml/kg/min
VE (Ruhe)	Atemminutenvolumen in Ruhe	l/min
VE (VT1)	Atemminutenvolumen an der VT1	l/min
VE (Peak) / VE (max)	Maximales Atemminutenvolumen	l/min
Watt (VT1)	Belastung an der VT1	Watt
Watt (VO₂ max)	Belastung an der VO ₂ max	Watt

FEV₁	Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde	l
IC	Inspiratory Capacity, Inspiratorische Kapazität	l
MVV	Maximal Voluntary Ventilation, Maximal erreichbares Atemzeitvolumen, Atemgrenzwert	l/min
MMV (VE_{max})	Maximal Voluntary Ventilation, Maximal erreichbares Atemzeitvolumen, Atemgrenzwert	l/min
SpO₂ (Ruhe)	Pulsoxymetrisch gemessene O ₂ -Sättigung in Ruhe	%
SpO₂ (Belastung)	Pulsoxymetrisch gemessene O ₂ -Sättigung unter Belastung	%
PaO₂ (0 Watt)	Arterieller O ₂ -Partialdruck bei 0 Watt	mmHg
PaO₂ (max)	Arterieller O ₂ -Partialdruck bei maximaler Belastung	mmHg
PaCO₂ (0 Watt)	Arterieller CO ₂ -Partialdruck bei 0 Watt	mmHg
PaCO₂ (max)	Arterieller CO ₂ -Partialdruck bei maximaler Belastung	mmHg
PAaO₂ (0 Watt)	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz bei 0 Watt	mmHg
PAaO₂ (max)	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Belastung	mmHg
PaETCO₂ (0 Watt)	Arterieller und endtidaler CO ₂ -Partialdruckgradient bei 0 Watt	mmHg
PaETCO₂ (Peak)	Arterieller und endtidaler CO ₂ -Partialdruckgradient bei maximaler Belastung	mmHg

3.4.4. Rechtsherzkatheter-Befunde

Die Befunde des RHK wurden entsprechend der aktuell gültigen deutschen Empfehlungen (Meyer et al., 2018) und den Empfehlungen der ESC/ERS 2015 erhoben (Galiè et al., 2016; Galie et al., 2015). Die etablierte Methodik des RHK umfasst das invasive Vorführen eines Swan-Ganz-Katheters über einen venösen Zugang (V. subclavia, V. jugularis, V. radialis oder V. femoralis) bis in die A. pulmonalis (Olschewski H, 2011).

Das HZV, welches mittels Thermodilution (Kälteverdünnungsmethode) sowie mit dem direkten oder indirekten Fick'schen-Prinzip bestimmt werden kann, stellt einen wesentlichen Parameter der RHK-Untersuchung dar. Größte Verbreitung findet die Thermodilutionsmethode und das indirekte Fick'sche Prinzip. Die Fick'sche Methode findet schon sehr früh eine Abhandlung in der Literatur (Fick, 1870) und beruht im Wesentlichen auf dem Verhältnis von der

Sauerstoffaufnahme aus der Atemluft (VO_2) und der im Blut gemessenen arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$), welches in folgender Formel dargestellt ist (Ewert et al., 2022; Olschewski H, 2011):

$$HZV = VO_2 / AvDO_2$$

Abbildung 10: Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV).

Die für die Messung essentielle arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$) wird Blut simultan aus einer Systemarterie oder arterialisiertes Kapillarblut und einer Pulmonalarterie entnommen.

Die $AvDO_2$ ist durch folgende Formel definiert:

$$AvDO_2 = (1,34 \times Hb \times artSO_2) - (1,34 \times Hb \times venSO_2)$$

Abbildung 11: Formel zur Berechnung des arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$).

Die zur Berechnung notwendige arterielle ($artSO_2$) und venöse Sauerstoffkonzentration ($venSO_2$) und der Hb-Wert wurden zur Messung parallel bestimmt.

Der Unterschied zwischen der direkten und indirekten Methode ist in der Bestimmung der VO_2 begründet. Während bei der indirekten Methode eine Ablesung dieser aus einem Tabellenwerk der zu erwartenden Sauerstoffaufnahme des Patienten erfolgt, wird bei der direkten Methode die Sauerstoffaufnahme ad hoc zur Messung der $AvDO_2$, durchgeführt (Cournand et al., 1942; Ewert et al., 2022; Olschewski H, 2011). Da die Tabellenwerte der indirekten Fickschen Methode stark von der realen VO_2 abweichen können, ist die direkte Ableitung deutlich zuverlässiger und wird gemeinhin unter exakten Durchführungsbedingungen als Goldstandard angesehen (Olschewski

H, 2011). Der Rechtsherzkatheter in Kombination mit einer CPET stellt hierfür eine probate Untersuchungsmethode dar (Ewert et al., 2022; Olschewski H, 2011).

Die Methode der Thermodilution (Kälteverdünnungsmethode) zugrundeliegend ist die proximale kathetergesteuerte Injektion in der Regel direkt hinter dem rechten Vorhofeingang von unter 10°C kalter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 %). Der Temperaturabfall wird dann weiter distal mit einem Thermistor gemessen und mit der ebenfalls mit einem Thermistor bestimmten Initialtemperatur verglichen (Hoepfer et al., 1999). Das daraus bestimmte HZV hat jedoch selbst unter 3-fach Bestimmungen eine Fehlerbreite von $\pm 10 \%$ (Olschewski H, 2011).

Das HZV wird des Weiteren für die Berechnung des PVR benötigt. Die Berechnung ist durch den Quotienten des Druckabfalls über die pulmonale Strombahn und dem Herzvolumen definiert und in der folgenden Formel dargestellt (Olschewski H, 2011):

$$\text{PVR} = \frac{(\text{mPAP} - \text{PCWP})}{\text{HZV}}$$

Abbildung 12: Formel zur Berechnung des PVR.

Der Herzindex (HI = CI) wird aus dem HZV und der Körperoberfläche (KOF, BSA = Body Surface Area) berechnet, welche wiederum mittels Körpergröße und -gewicht des Patienten kalkuliert wird (siehe Abbildung 12).

$$HI = \frac{HZV}{KOF} \quad CI = \frac{HZV}{BSA}$$

Abbildung 13: Formel zur Berechnung des Herzindex (HI = CI).

Einen Überblick über die in die Datenanalyse einbezogenen Parameter gibt die Tabelle 9.

Tabelle 9: Leistung der RHK-Parameter, Definition der Parameter nach (Rosenkranz et al., 2011).

Kurzform	Abgekürzter Parameter	Verwendete Einheit
mRAP	Mittlerer rechtsatrialer Druck	mmHg
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck	mmHg
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck	mmHg
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	mmHg
PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck, (Pulmonalkapilläre) Wedge-Druck, Pulmonary Capillary Wedge Pressure	mmHg
CI	Herzindex	l/min/m ²
HZV (Thermo)	Herzzeitvolumen bestimmt über Thermodilution	l/min
HZV (Fick)	Herzzeitvolumen nach Fick	l/min
PVR (Thermo)	Pulmonal vaskulärer Widerstand, Thermodilutionsmethode	WU
PVR (Fick)	Pulmonal vaskulärer Widerstand, Fick'sche Methode	WU
SvO₂	Mixed venous oxygen saturation / gemischt-venöse Sauerstoffsättigung	%

3.5. Statistik und Plausibilität

Zur Anwendung kam die Statistiksoftware Stata[®] 17.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Während und nach vollständiger Datenübertragung erfolgten wiederholte Plausibilitätsprüfungen der TTE-, Lungenfunktions-, CPET- und RHK-Daten. Werte innerhalb des deskriptiven Datensatzes, die unvollständig oder nicht valide erschienen, wurden eingehend auf eventuelle Fehler in der Datenübernahme oder weitere Fehlerquellen geprüft und korrigiert.

Die Angabe der kontinuierlichen Variablen erfolgte mit einem Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und die der kategorischen Variablen als absolute Häufigkeiten in Prozent (%). Der p-Wert für die statistische Signifikanz wurde, wie üblich, mit $p > 0,05$ definiert.

Die Definition des Konfidenzintervalls erfolgte mit 95 %. Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden für die kontinuierlichen Daten (continuous data) mit dem Wilcoxon-Test und für kategorische Daten mit dem exakten Test von Fisher untersucht. Kaplan-Meier-Kurven und unter den Aspekten Alter, Geschlecht und Intervention angepasste Cox-Regressionsmodelle mit einer Rückwärtsselektion dienten zur Analyse für das Überleben. Zur Determination der prädiktiven Cut-Off-Werte aus den ROC-Kurven kam der Youden-Index zur Anwendung. Der Youden-Index wurde folgend definiert (Abbildung 14):

$$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Abbildung 14: Formel zur Berechnung des Youden-Index, modifiziert nach (Kreienbrock, 2012).

3.6. Kritik zur Methodik

Einschränkend für die Datenauswertung ist das Fehlen einzelner Parameter in den ausgewerteten Datenbanken, die teilweise auch auf die unterschiedliche Erhebungstiefe der einzelnen Zentren zurückzuführen sind. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch den Ausschluss von Patienten mit vollständig fehlenden Untersuchungen und relevanten Parametern mit daraus resultierender Reduktion der ausgewerteten Kohorte von 527 auf 345 Patienten.

Eine weitere Fehlerquelle liegt in der händischen Übertragung der Einzelparameter in die umfangreichen *Microsoft Excel*[®] Tabellen. Zur Vermeidung etwaiger Übertragungsfehler wurden die Befunde nach dem Eintragen in die Tabellen mehrfach und von verschiedenen Personen hinsichtlich des Einzelwertes und ihrer Plausibilität geprüft. Am Universitätsklinikum Greifswald wurde der kumulierte Gesamtdatensatz einer finalen Prüfung vor Beginn der Analysen unterzogen.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik der erhobenen Befunde

4.1.1. Patientencharakteristik

Insgesamt konnten 345 Patienten analysiert werden, hiervon waren 138 (40,0 %) in der Interventionsgruppe und 207 (60,0 %) Patienten in der konventionellen Gruppe.

In der Interventionsgruppe waren die Patienten signifikant ($p < 0.001$) jünger bei einem mittleren Alter von 61 ± 12 Jahren gegenüber einem mittleren Alter in der konventionellen Gruppe von 69 ± 12 Jahren. Die Geschlechtsverteilung zeigte in beiden Gruppen etwas geringe Prozentsätze an Frauen. In der konventionellen Gruppe waren 48,8 % ($n = 101$) und in der interventionellen Gruppe mit 44,2 % ($n = 61$) weiblichen Geschlechts.

Eine gezielte Medikation für die PAH erhielten 168 Patienten (48.7 %).

Der Body Mass Index (BMI) (n = 344) lag in beiden Gruppen im Mittel im übergewichtigen Bereich bei einem Wert von $28,7 \pm 5,5$ kg/m² in der konventionellen Gruppe und $28,3 \pm 4,9$ kg/m² in der interventionellen Gruppe.

Die Analyse der Komorbiditäten ergab, dass diese überwiegend in der konventionellen Gruppe häufiger auftraten. In Anbetracht des Therapiealgorithmus und der damit verbundenen Frage nach der OP- bzw. Interventionsfähigkeit ist dies ein zu erwartender Aspekt.

In der Gesamtkohorte hatten von 272 Patienten, bei denen ein Malignitätsstatus erhoben worden war, 18,1 % (n = 29) in der konventionellen Gruppe und 14,3 % (n = 16) in der Interventionsgruppe ein dokumentiertes Malignom. 317 Patienten hatten ein dokumentiertes chronisches Nierenversagen, davon gehörten 60 (31,1 %) der konventionellen Gruppe und 37 (29,8 %) der Interventionsgruppe an.

Eine venöse Thromboembolie (VTE) war in 208 Fällen vorhanden, mit einer Verteilung von 75 (61,5 %) in der konventionellen Gruppe und 59 (68,6 %) in der Interventionsgruppe.

Signifikante Unterschiede konnten in Bezug für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) registriert werden. Im Datensatz war der Status zur pAVK in 170 Fällen (92 in der konventionellen und 78 in der interventionellen Gruppe) registriert. 6 (6,5 %) hatten in der konventionellen Gruppe ein pAVK, während es in der interventionellen Gruppe keinen dokumentierten Fall gab.

In 307 Fällen war eine Aussage zum Vorhandensein einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) vorhanden. Signifikant mehr Fälle waren in der konventionellen Gruppe dokumentiert, 11 (6,0 %), während in der interventionellen Gruppe nur 1 Fall beschrieben wurde, 1 (0,8 %).

318 Patienten hatten eine dokumentierte Aussage zum Vorliegen einer/bzw. eines COPD/Asthma, im Einzelnen 26 (18,7 %) in der konventionellen Gruppe und 12 (15,2 %) in der Interventions-Gruppe.

Signifikante Unterschiede ($p = 0,021$) konnten auch in den 316 dokumentierten Fällen mit einem Diabetes mellitus registriert werden, der in der konventionellen Gruppe mit 37 (19,3 %) häufiger als in der interventionellen Gruppe mit 12 (9,7 %) war.

Vorhofflimmern trat mit signifikantem Unterschied ($p < 0,001$) bei 54 (32 %) in der Kontrollgruppe und bei 11 (9,8 %) in der interventionellen Gruppe von insgesamt 281 Patienten auf. Keine signifikanten Unterschiede konnten bezüglich einer KHK bei den 317 Patienten registriert werden. 37 (19,2 %) in der konventionellen und 24 (19,4 %) hatten hier eine entsprechende Diagnose. Die arterielle Hypertonie war die am häufigsten dokumentierte Komorbidität bei 318 Patienten. Mit 131 (67,5 %) Patienten in der konventionellen und 66 (53,2 %) in der interventionellen Gruppe gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,01$) in der Häufigkeit dieser Komorbidität. Eine Übersicht über demographische Daten und Komorbiditäten gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Demographische Daten und Komorbiditäten.

Parameter	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n	mean \pm SD / n (%)	n	mean \pm SD / n (%)	
		n = 207		n = 138	
	n	mean \pm SD / n (%)	n	mean \pm SD / n (%)	
Alter	207	69 \pm 12	138	61 \pm 12	<0,001
Geschlecht (weiblich)	207	101 (48,8 %)	138	61 (44,2 %)	0,403
BMI	204	28,7 \pm 5,5	137	28,3 \pm 4,9	0,675
Komorbiditäten					
Malignome	160	29 (18,1 %)	112	16 (14,3 %)	0,402
Chronisches Nierenversagen	193	60 (31,1 %)	124	37 (29,8 %)	0,814
VTE	122	75 (61,5 %)	86	59 (68,6 %)	0,290
pAVK	92	6 (6,5 %)	78	0 (0 %)	0,022
ILD	185	11 (6,0 %)	122	1 (0,8 %)	0,023
COPD/Asthma	139	26 (18,7 %)	79	12 (15,2 %)	0,511
Diabetes mellitus	192	37 (19,3 %)	124	12 (9,7 %)	0,021
Vorhofflimmern	169	54 (32,0 %)	112	11 (9,8 %)	<0,001
KHK	193	37 (19,2 %)	124	24 (19,4 %)	0,968
Arterielle Hypertonie	194	131 (67,5 %)	124	66 (53,2 %)	0,010

4.1.2. Funktionelle Charakteristika

Zur erstmaligen Vorstellung lagen von 311 Patienten Datensätze über die WHO-FC (NYHA) vor (s. Abb. 2). 5 (2,6 %) Patienten wiesen klinisch eine FC I, 48 (25,3 %) eine FC II, 126 (66,3 %) eine FC III und 11 (5,8 %) eine FC IV auf. In der Interventionsgruppe konnte bei 9 (7,4 %) eine FC I, bei 39 (32,2 %) eine FC II, bei 69 (57,0 %) eine FC III und bei 4 (3,3 %) eine FC IV registriert werden. Im Ergebnis ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den WHO-Funktionsklassen ($p = 0,071$) (siehe Tabelle 11). Für die Vergleichbarkeit der untersuchten Kollektive ist dies von Bedeutung. Ein Überwiegen von schlechteren WHO-Funktionsklassen in einer der Gruppen hätte als Argument für eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine schlechte Ausgangssituation für eine der Gruppen und damit einhergehend fehlender Vergleichbarkeit gewertet werden können. Im 6-Minutengehtest (6-MWT) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen Gruppe mit einer Gehstrecke von 336 ± 115 m und der Interventionsgruppe mit einer Gehstrecke von 390 ± 122 m bei einem p-Wert von 0,001 ermittelt werden.

Tabelle 11: WHO-Funktionsklasse der PH.

Parameter	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n	mean \pm SD / n (%)	n	mean \pm SD / n (%)	
		n = 207		n = 138	
WHO-FC (NYHA)	190		121		
1		5 (2,6 %)		9 (7,4 %)	0,071
2		48 (25,3 %)		39 (32,2 %)	
3		126 (66,3 %)		69 (57,0 %)	
4		11 (5,8 %)		4 (3,3 %)	
6MWT [m]	107	336 ± 115	75	390 ± 122	0,001

4.1.3. Echokardiographische Charakteristika

Bei 340 Patienten konnte mindestens ein TTE durchgeführt werden. In der konventionellen Gruppe konnte in 147 Fällen eine Aussage über die LV-EF getroffen werden. Hierbei war diese, definiert durch eine LV-EF von $>55\%$, bei $83,0\%$ der Patienten, entsprechend 122 Fällen, normwertig. Eine reduzierte LV-EF, definiert durch eine LV-EF von $<45\%$, fand sich bei keinem der Patienten.

Keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,071$) konnten dagegen bei denen zur LV-EF erhobenen Parametern in der Interventionsgruppe registriert werden. 95 Befunde zur LV-EF lagen in der interventionellen Gruppe vor, entsprechend $61,2 \pm 10,2\%$ der gesamten Interventionsgruppe. 83 ($87,4\%$) Patienten hatten eine normale LV-EF von $>55\%$ und 3 ($3,2\%$) eine definiert erniedrigte LV-EF.

Die TAPSE wurde in der konventionellen Gruppe bei 151 Patienten bestimmt und betrug $19,9 \pm 5,6$ mm und war damit signifikant höher als in der Interventionsgruppe mit $19,0 \pm 5,7$ mm. Auffallend war auch der mit einem p-Wert von $0,019$ signifikant höhere Anteil an Patienten mit diastolischer Dysfunktion. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz war in beiden Gruppen mit über 90% ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,766$) vertreten. Im Einzelnen in der medikamentösen Gruppe bei $93,8\%$ von $n = 176$ und in der interventionellen Gruppe bei $92,9\%$ von $n = 104$. Der echokardiografisch geschätzte sPAP war mit $59,1 \pm 27,1$ mmHg im Mittel in der konventionellen Gruppe gegenüber $62,4 \pm 28,1$ mmHg ohne signifikanten Unterschied. Ein relevanter Pleuraerguss fand sich in der medikamentösen Gruppe bei 7 ($3,4\%$) und in der Interventionsgruppe bei 5 ($3,7\%$) Patienten ohne Signifikanz zwischen den Gruppen ($p = 0,904$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: TTE-Parameter nach Therapiegruppe.

Parameter	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n	mean ± SD / n (%)	n	mean ± SD / n (%)	
		n = 207		n = 138	
	n	mean ± SD / n (%)	n	mean ± SD / n (%)	
Echokardiographie					
LV-EF	147	59,9 ± 7,4	95	61,2 ± 10,2	0,031
normal, > 55 %		122 (83,0 %)		83 (87,4 %)	0,029
reduziert, < 45 %		0 (0 %)		3 (3,2 %)	
TAPSE [mm]	151	19,9 ± 5,6	102	19,0 ± 5,7	0,040
TI	176	165 (93,8 %)	112	104 (92,9 %)	0,766
Geschätzter PAPs	138	59,1 ± 27,1	94	62,4 ± 28,1	0,239
PE	204	7 (3,4 %)	136	5 (3,7 %)	0,904
Diastolische Dysfunktion	196	87 (44,4 %)	136	43 (31,6 %)	0,019

4.1.4. Rechtsherzkatheter-Charakteristika

Entsprechend der Definition der betrachteten Studienkohorte weisen alle 345 ausgewerteten Patienten einen vollständigen RHK-Datensatz auf. Signifikante Unterschiede in den Parametern konnten lediglich für den CI zwischen der konventionellen Gruppe mit einem Index von $2,6 \pm 0,8$ und der interventionellen Gruppe mit einem Index von $2,4 \pm 0,5$ dokumentiert werden ($p = 0,027$). Der mittlere rechtsatriale Druck (mRAP) war im Mittel in der Kohorte mit medikamentöser Therapie mit $8,3 \pm 5,0$ mmHg gegenüber der Gruppe mit PEA/BPA und $7,9 \pm 5,1$ mmHg nur unwesentlich höher ($p = 0,407$). Der mPAP konnte aus allen RHK-Befunden ($n=345$) analysiert werden und war zwischen den Gruppen bei einem p-Wert von 0,481 ohne signifikanten Unterschied: in der konventionellen Gruppe $41,0 \pm 11,1$ mmHg und in der interventionellen Gruppe $42,2 \pm 10,8$ mmHg. Das HZV (Thermo) und der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR (Thermo)), beide mit der Thermodilutionsmethode bestimmt, zeigten zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied, HZV (Thermo) $p = 0,397$, PVR (Thermo) $p = 0,280$.

Diese Aussagen sind unter Beachtung einer möglichst homogenen Ausgangslage der beiden Gruppen von Bedeutung und werden in der Ergebnisinterpretation weiterführend betrachtet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Parameter der RHK-Untersuchung nach Therapiegruppe

Parameter	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n	mean ± SD	n	mean ± SD	
		n = 207		n = 138	
	n	mean ± SD	n	mean ± SD	
Rechtsherzkatheter					
mRAP	189	8,3 ± 5,0	126	7,9 ± 5,1	0,407
mPAP	207	41,0 ± 11,1	138	42,2 ± 10,8	0,481
PVR (Thermo)	179	7,7 ± 4,3	113	7,9 ± 4,2	0,280
HZV (Thermo)	135	4,6 ± 1,6	66	4,6 ± 1,2	0,397
CI	115	2,6 ± 0,8	77	2,4 ± 0,5	0,027
SvO₂	140	64,0 ± 8,6	103	63,2 ± 9,3	0,316

4.1.5. Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung

Lungenfunktionell hatten 316 Patienten Datensätze vorzuweisen, hiervon waren 185 (58,5 %) aus der konventionellen und 131 (41,5 %) aus der interventionellen Gruppe. Für die FEV₁ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen von 80,4 ± 20,3 des Sollwertes in der konventionellen und 86,5 ± 18,3 in der interventionellen Gruppe nachgewiesen werden (p = 0,123). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich auch beim Tiffeneau-Index FEV₁/FVC (%) zwischen der konventionellen 72,7 ± 10,4 und in der interventionellen Gruppe 73,8 ± 7,8 (p = 0,647). Signifikante Unterschiede (p = 0,003) fanden sich bei der TLC (%SW), welche in der konventionellen Gruppe bei 95,6 ± 17,3 und in der Interventionsgruppe bei 101,4 ± 14,4 lag. Ein Wert zum RV lag bei 302 Patienten (87,5 %) vor. Das RV wurde in % des Sollwertes entsprechend der allgemein gültigen Bezeichnung angegeben (Bösch, 2020; Gläser et al., 2012). Ein signifikant höheres Volumen bei einem p-Wert von 0.004 fand sich in der

Interventionsgruppe mit $120,3 \pm 29,4$ des Sollwertes gegenüber 114 ± 35 des Sollwertes in der konventionellen Gruppe.

Das RV im Verhältnis zur TLC in % des Sollwertes (RV/TLC [% SW]) war aufgrund der unterschiedlichen Verfügbarkeit des Parameters der TLC und des RV bei 289 (83,8 %) der untersuchten Patienten verfügbar. Im Mittel war dieser Verhältnisparameter bei den 166 Patienten der konventionellen Gruppe bei $47,7 \pm 11,7$ und bei den 123 Patienten der interventionellen Gruppe bei $43,0 \pm 10,7$. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in der Diffusionsmessung zwischen der DLCO [% SW], der DLCO red, < 60% [% SW], der KCO [% SW] und der KCO red, < 60% [% SW]. Die DLCO [% SW] mit $59,6 \pm 18,9$ in der konventionellen und mit $64,6 \pm 14,7$ in der interventionellen Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,091$). Die Ergebnisse zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Parameter der Lungenfunktionsuntersuchung nach Therapiegruppe.

Parameter	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n	mean \pm SD / n (%)	n	mean \pm SD / n (%)	
		n = 207		n = 138	
	n	mean \pm SD / n (%)	n	mean \pm SD / n (%)	
Lungenfunktion					
TLC [% SW]	178	$95,6 \pm 17,3$	125	$101,4 \pm 14,4$	0,003
TLC red, < 80 % [% SW]	178	24 (13,5 %)	125	3 (2,4 %)	0,001
FVC [% SW]	183	$86,0 \pm 19,8$	129	$93,8 \pm 17,8$	0,032
FVC red, < 80 % [% SW]	183	68 (37,2 %)	129	27 (20,9 %)	0,002
FEV₁ [% SW]	185	$80,4 \pm 20,3$	131	$86,5 \pm 18,3$	0,123
FEV₁/FVC [%]	183	$72,7 \pm 10,4$	129	$73,8 \pm 7,8$	0,647
RV [% SW]	176	$114 \pm 35,0$	126	$120,3 \pm 29,4$	0,004
RV/TLC [% SW]	166	$47,7 \pm 11,7$	123	$43,0 \pm 10,7$	0,001
DLCO [% SW]	105	$59,6 \pm 18,9$	71	$64,6 \pm 14,7$	0,091
DLCO red, <60 % [% SW]	105	51 (48,6 %)	71	27 (38,0 %)	0,167
KCO [% SW]	155	$74,5 \pm 19,9$	116	$76,1 \pm 15,5$	0,766
KCO red, < 60 % [% SW]	155	30,0 (19,4 %)	116	16,0 (13,8 %)	0,228

4.1.6. Spiroergometrie-Charakteristika

Der CPET ist zentrales Element der vorliegenden Arbeit. Insbesondere die für die Arbeitshypothese essentiellen Parameter PET CO₂ und VE/VCO₂ an VT1, VO₂ (Peak) und VO₂ an VT1 finden im Folgenden nähere Betrachtung.

Tabelle 15: Parameter der CPET nach Therapiegruppe.

Parameter der CPET	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)		PEA/BPA (Interventionsgruppe)		p
	n = 207		n = 138		
	n	mean ± SD / n (%)	n	mean ± SD / n (%)	
Maximale Leistung [W]	200	65,4 ± 34,6	129	79,1 ± 35,0	< 0,001
Maximale Leistung [% SW]	200	62,2 ± 36,5	129	72,6 ± 42,3	0,159
VO₂ (Peak) [ml/min/kg]	192	12,9 ± 4,2	133	13,2 ± 3,8	0,311
VO₂ (Peak) [% SW]	192	59,8 ± 19,8	133	57,9 ± 19,7	0,498
VO₂ (VT1) [% SW]	172	44,3 ± 12,9	122	40,6 ± 15,4	0,001
VO₂ (VT1) [% SW] < 40 %	172	63 (36,6 %)	122	68 (55,7 %)	0,001
VO₂/HR max.	191	8,8 ± 3,0	132	8,7 ± 2,7	0,857
VE/VCO₂ slope	164	50,4 ± 16,2	111	53,9 ± 18,1	0,336
VE/VCO₂ slope > 34	164	145 (88,4 %)	111	105 (94,6 %)	0,080
VE/VCO₂ (Ruhe)	175	44,6 ± 9,2	111	47,0 ± 9,3	0,026
VE/VCO₂ (VT1)	150	45,0 ± 10,9	100	48,3 ± 12,0	0,352
PET CO₂ (Ruhe)	173	26,1 ± 5,5	109	24,1 ± 4,5	0,010
PET CO₂ (VT1)	147	26,4 ± 6,7	102	24,1 ± 5,9	0,065
PAaO₂ (max)	100	47,8 ± 14,7	75	51,7 ± 14,5	0,150
PAaO₂ (max > 35)	100	84 (84,0 %)	75	66 (88,0 %)	0,454
PaETCO₂ (0 Watt)	101	8,3 ± 4,3	74	9,6 ± 4,2	0,057
VE/MVV [%]	163	83,7 ± 29,8	123	103,9 ± 34,7	< 0,001
VE/MVV [%] > 80 %	163	85 (52,2 %)	123	96 (78,1 %)	< 0,001
PaO₂ (Ruhe)	166	65,6 ± 12,8	102	75,6 ± 78,8	0,196
PaO₂ (max)	144	61,9 ± 13,9	101	62,1 ± 11,0	0,855
PaCO₂ (Ruhe)	166	35,0 ± 5,2	100	32,9 ± 3,8	0,027
PaCO₂ (max)	100	34,0 ± 6,9	72	31,6 ± 5,1	0,625

4.2. Analyse der erhobenen Parameter

4.2.1. Prognoserelevante Parameter

In einer ersten Phase wurde die konventionelle Gruppe gegenüber der interventionellen Gruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens analysiert. Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die konventionelle und die interventionelle Gruppe gegeneinander als auch im Hinblick auf einzelne Parameter. Von den analysierten 345 Patienten sind über den Beobachtungszeitraum (Median: 3,5 Jahre; mean \pm SD, 4,4 \pm 3,6 Jahre) insgesamt 78 Patienten verstorben. Das entspricht einem Prozentsatz von 22,6 % der Gesamtkohorte (n = 345), unterteilt in die Kohorte mit medikamentöser Therapie 29 % und in der Gruppe mit chirurgischem/interventionellem Ansatz 13 %. Somit zeigte sich ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko für die interventionelle gegenüber der konventionellen Gruppe (HR 0,51, 95 % CI 0,29 - 0,89, p = 0,019).

In der Abbildung 15 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt für die konventionelle und interventionelle Gruppe dargestellt. Korreliert auf 1.000-Personenjahre, sind 50,9 Verstorbene auf 1.000 Personenjahre für die Gesamtkohorte zu verzeichnen. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei einem p-Wert von $p < 0,001$ sind sowohl in den absoluten als auch in den auf die Personenjahre bezogenen Daten darstellbar. Während in der interventionellen Gruppe 24,9 Verstorbene pro 1.000 Personenjahre zu erheben sind, sind in der konventionellen Gruppe 74,2 Verstorbene pro 1.000 Personenjahre auffällig.

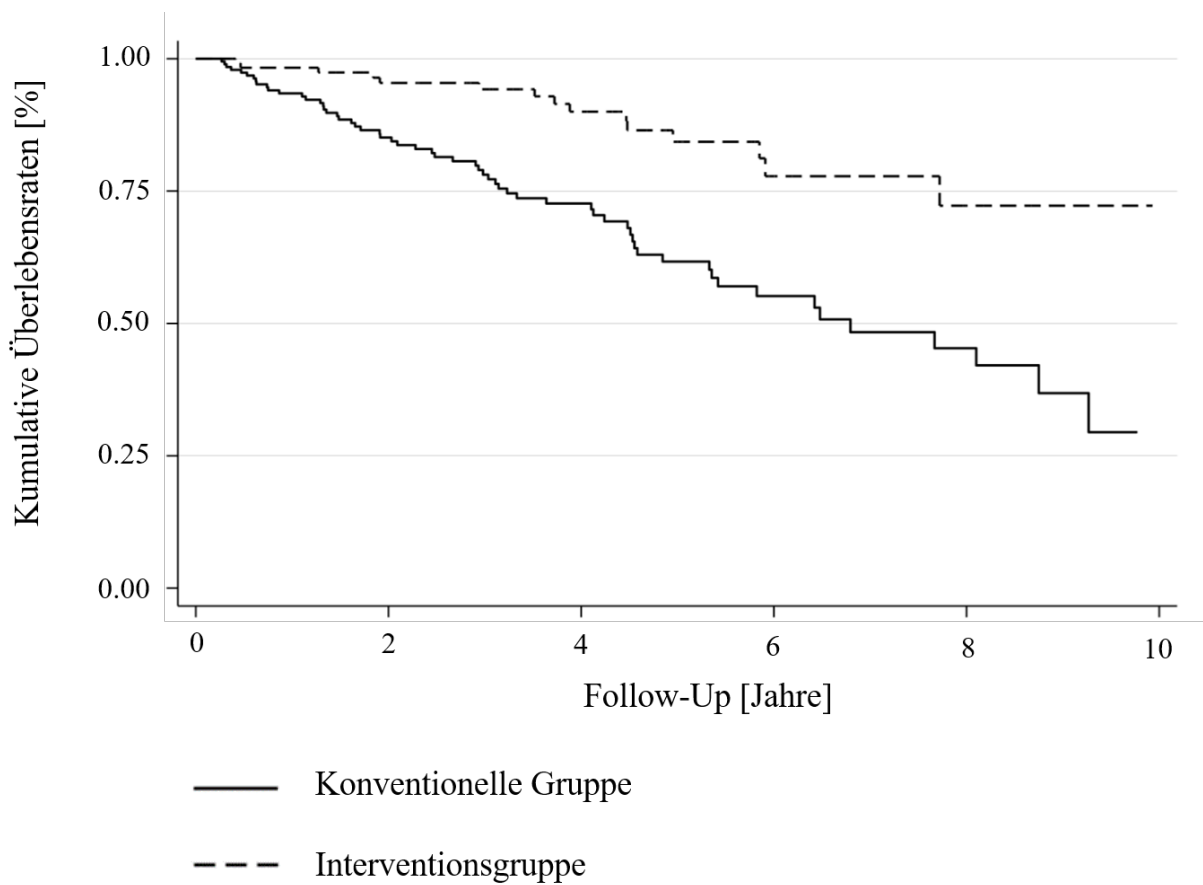


Abbildung 15: Kumulatives Überleben in der konventionellen und der interventionellen Gruppe.

4.2.2. Mortalitätsanalyse (Cox Regressionsmodell)

Die Mortalitätsanalysen erfolgten alters- und geschlechtsbereinigt für die Gesamtkohorte als auch für die konventionelle und interventionelle Gruppe einzeln.

In den Tabellen 16 – 21 sind die einzelnen Parameter in der Mortalitätsanalyse aufgeführt.

Tabelle 16: Parameter der Patientencharakteristik in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Körpergröße	341	0,92 (0,68; 1,26)	0,91 (0,63; 1,29)	1,38 (0,72; 2,66)
Körpergewicht	345	0,63 (0,47; 0,84) [#]	0,63 (0,46; 0,87) [#]	0,67 (0,36; 1,28)
BMI	341	0,63 (0,47; 0,84) [#]	0,62 (0,45; 0,86) [#]	0,57 (0,30; 1,07)
Medikamentöse Therapie der PH	345	0,92 (0,58; 1,47)	0,88 (0,51; 1,49)	0,56 (0,19; 1,64)
WHO-Funktionsklasse III & IV vs I & II	311	2,67 (1,40; 5,08) [#]	2,58 (1,22; 5,48) [#]	2,56 (0,73; 8,95)
6-MWT zur Diagnosestellung	182	0,74 (0,54; 1,03)	0,77 (0,53; 1,14)	0,73 (0,34; 1,56)

[#]Signifikanz mit p-Wert < 0,05.

Tabelle 17: Parameter der Komorbiditäten in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Komorbiditäten				
Malignität	272	0,81 (0,44; 1,49)	0,76 (0,38; 1,53)	1,07 (0,28; 3,99)
Chronisches Nierenversagen	317	1,30 (0,81; 2,08)	1,12 (0,64; 1,94)	2,05 (0,78; 5,41)
VTE	208	1,27 (0,68; 2,35)	0,91 (0,46; 1,81)	3,15 (0,65; 15,31)
pAVK	170	2,12 (0,80; 5,60)	1,87 (0,71; 4,95)	-
ILD	307	2,15 (0,86; 5,40)	2,05 (0,80; 5,26)	-
COPD/Asthma	218	1,29 (0,65; 2,54)	0,88 (0,38; 2,01)	4,12 (1,12; 15,18) [#]
Diabetes mellitus	316	1,84 (1,05; 3,21) [#]	1,43 (0,75; 2,72)	3,49 (1,06; 11,53) [#]
Vorhofflimmern	281	0,82 (0,49; 1,38)	0,86 (0,50; 1,48)	0,36 (0,04; 2,94)
KHK	317	1,08 (0,65; 1,82)	1,90 (1,08; 3,34) [#]	0,20 (0,04; 0,93) [#]
Arterielle Hypertonie	318	0,68 (0,43; 1,10)	0,63 (0,37; 1,09)	0,87 (0,32; 2,34)

[#]Signifikanz mit p-Wert < 0.05.

Tabelle 18: TTE-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Echokardiographie				
LV-EF	242	0,90 (0,66; 1,22)	0,90 (0,61; 1,34)	0,98 (0,56; 1,72)
TAPSE	253	0,70 (0,53; 0,91) [#]	0,69 (0,51; 0,94) [#]	0,76 (0,34; 1,35)
RVSP geschätzt	232	1,30 (1,01; 1,66) [#]	1,47 (1,08; 2,00) [#]	1,05 (0,65; 1,70)

[#]Signifikanz mit p-Wert < 0.05.

Tabelle 19: RHK-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Rechtsherzkatheter				
mRAP	315	1,15 (0,91; 1,46)	1,22 (0,93; 1,61)	0,92 (0,54; 1,58)
mPAP	345	1,33 (1,08; 1,64) [#]	1,41 (1,12; 1,78) [#]	1,03 (0,63; 1,70)
PVR [WU]	294	1,30 (1,04; 1,61) [#]	1,26 (0,99; 1,60)	1,25 (0,75; 2,08)
CI	294	0,77 (0,58; 1,02)	0,79 (0,59; 1,07)	0,73 (0,37; 1,43)
SvO₂	243	0,87 (0,69; 1,11)	0,61 (0,43; 0,86) [#]	1,20 (0,66; 2,19)

[#]Signifikanz mit p-Wert <0.05.

Tabelle 20: Bodyplethysmographische Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Bodyplethysmographie				
FEV₁ [% SW]	316	0,73 (0,57; 0,93) [#]	0,81 (0,62; 1,06)	0,62 (0,35; 1,08)
FEV₁/FVC [%]	312	0,79 (0,61; 1,01)	0,89 (0,68; 1,18)	0,51 (0,30; 0,89) [#]
FVC [% SW]	312	0,81 (0,64; 1,03)	0,87 (0,67; 1,15)	0,81 (0,47; 1,40)
TLC [% SW]	303	0,89 (0,70; 1,13)	0,96 (0,74; 1,25)	0,99 (0,53; 1,86)
RV [% SW]	302	1,08 (0,87; 1,35)	1,10 (0,87; 1,39)	1,31 (0,79; 2,17)
RV/TLC [% SW]	289	1,18 (0,92; 1,52)	1,05 (0,79; 1,41)	2,00 (0,93; 4,29)
DLCO [% SW]	176	0,69 (0,51; 0,93) [#]	0,74 (0,53; 1,01)	0,75 (0,37; 1,53)
KCO [% SW]	271	0,60 (0,48; 0,75) [#]	0,64 (0,51; 0,82) [#]	0,54 (0,31; 0,92) [#]

[#]Signifikanz mit p-Wert < 0.05.

Tabelle 21: CPET-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression), eingeteilt nach Therapiegruppe, die HR werden bei kontinuierlichen Messungen für eine Veränderung 1 SD angegeben.

Parameter	n	Gesamtgruppe	Medikamentöse Therapie (konventionelle Gruppe)	PEA/BPA (Interventionsgruppe)
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
		n = 345	n = 207	n = 138
Spiroergometrie				
Maximale Leistung [% SW]	325	0,62 (0,47; 0,84) [#]	0,63 (0,44; 0,91) [#]	0,64 (0,36; 1,14)
VO ₂ (Peak) [ml/min/kg]	328	0,65 (0,49; 0,86) [#]	0,59 (0,42; 0,84) [#]	0,74 (0,43; 1,28)
VO ₂ (Peak) [% SW]	328	0,55 (0,41; 0,75) [#]	0,49 (0,34; 0,70) [#]	0,61 (0,33; 1,12)
VO ₂ /HR max.	323	0,62 (0,47; 0,82) [#]	0,63 (0,46; 0,87) [#]	0,54 (0,29; 1,01)
VE/VCO ₂ slope	275	1,32 (1,03; 1,68) [#]	1,59 (1,16; 2,18) [#]	1,11 (0,69; 1,79)
VE/VCO ₂ (Ruhe)	286	1,26 (0,99; 1,59)	1,40 (1,04; 1,87) [#]	1,12 (0,73; 1,71)
VE/VCO ₂ (VT1)	250	1,18 (0,94; 1,49)	1,41 (1,03; 1,95) [#]	1,02 (0,67; 1,55)
PET CO ₂ (Ruhe)	282	0,78 (0,61; 0,99) [#]	0,75 (0,56; 0,99) [#]	0,77 (0,46; 1,31)
PET CO ₂ (VT1)	249	0,77 (0,59; 1,01)	0,72 (0,52; 0,99) [#]	0,78 (0,46; 1,33)
PAaO ₂ (max)	175	1,14 (0,86; 1,52)	1,06 (0,74; 1,50)	1,47 (0,84; 2,58)
PaETCO ₂ (Peak)	175	1,27 (0,96; 1,69)	1,39 (1,01; 1,91) [#]	1,18 (0,61; 2,29)
VE/MVV [%]	286	0,71 (0,49; 1,03)	0,85 (0,55; 1,30)	0,70 (0,32; 1,53)
PaO ₂ (Ruhe)	268	0,54 (0,18; 1,61)	0,60 (0,18; 1,99)	0,59 (0,05; 6,82)
PaO ₂ (max)	245	0,84 (0,65; 1,09)	0,89 (0,66; 1,19)	0,66 (0,38; 1,17)
PaCO ₂ (Ruhe)	266	1,07 (0,83; 1,37)	1,13 (0,86; 1,47)	0,77 (0,41; 1,45)
PaCO ₂ (max)	172	0,86 (0,63; 1,17)	0,86 (0,60; 1,24)	0,82 (0,43; 1,57)

[#]Signifikanz mit p-Wert < 0.05.

Für die Mortalitätsanalyse der konventionellen Gruppe wurden die prädiktiven Cut-Off-Werte der spiroergometrisch maximal erreichten Sauerstoffaufnahme (VO_2 (Peak) [% SW]) anhand der ROC-Kurven und des Youden-Index bestimmt. Der Cut-Off-Wert wurde mit 53,4 % definiert.

Abbildung 16 stellt die kumulativen Überlebensraten graphisch dar. Aus dem Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Überlebenskurven wird ersichtlich, dass die konventionelle Gruppe unterhalb des definierten Cut-Off-Wertes eine signifikant höhere Sterblichkeit mit einem p-Wert von 0,007 hat. Die durchgezogene Linie steht hierbei für den VO_2 (Peak) des Sollwertes $> 53,4 \%$ und die gestrichelte Linie für einen VO_2 (Peak) des Sollwertes $< 53,4 \%$.

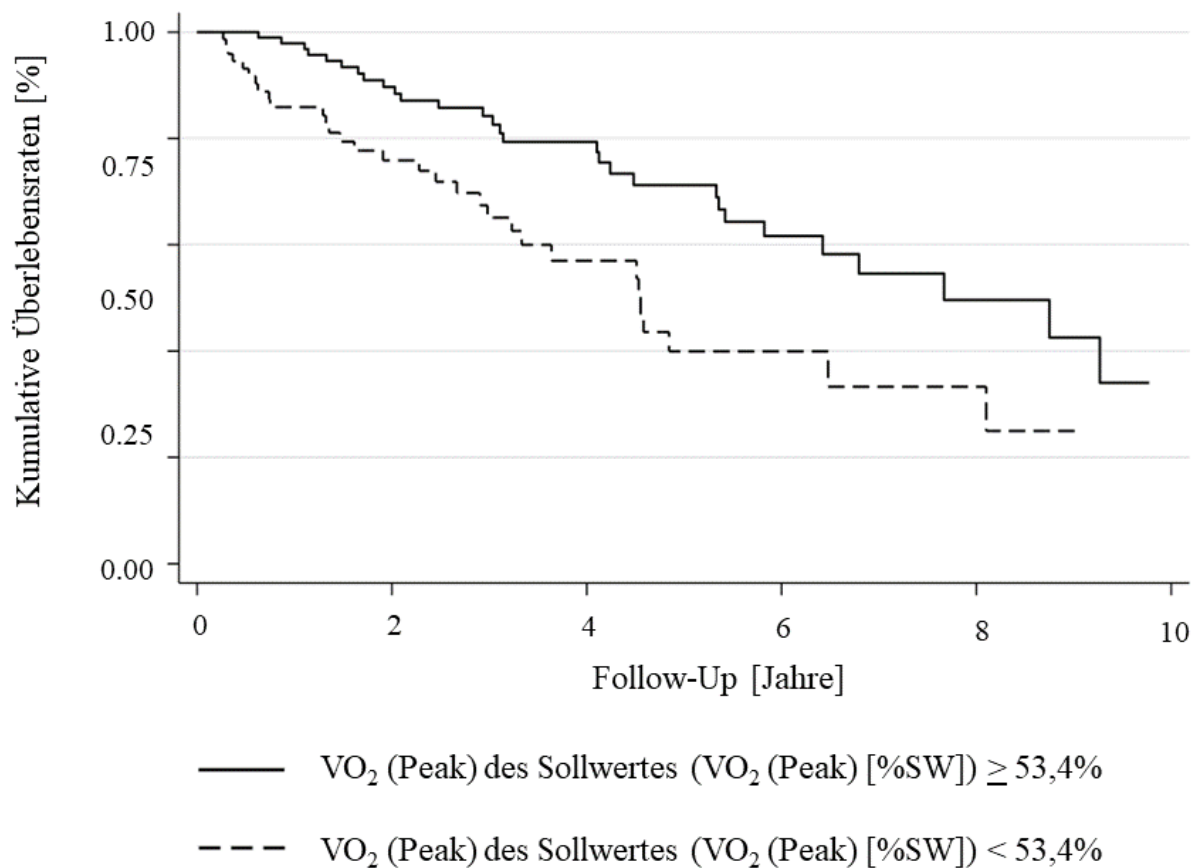


Abbildung 16: Zusammenhang des kumulativen Überlebens mit der VO_2 (Peak) [% SW] in der konventionellen Gruppe.

Die Mortalitätsanalyse der interventionellen Gruppe in Bezug auf die spiroergometrisch maximal erreichten Sauerstoffaufnahme (VO_2 (Peak) [% SW]) wurde analog der Analyse in der konventionellen Gruppe anhand der ROC-Kurven und des Youden-Index durchgeführt. Der prädiktive Cut-Off-Wert wurde mit 57,4 % definiert.

Abbildung 17 stellt den Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Überlebenskurven graphisch dar. Die durchgezogene Linie entspricht wiederum dem Wert oberhalb des Cut-Offs, entsprechend $> 57,4\%$ und die gestrichelte Linie den Kurvenverlauf für die VO_2 (Peak) [% SW] unterhalb des Cut-Off-Wertes. Signifikante Unterschiede zeigten sich im Kurvenverlauf nicht ($p = 0,085$).

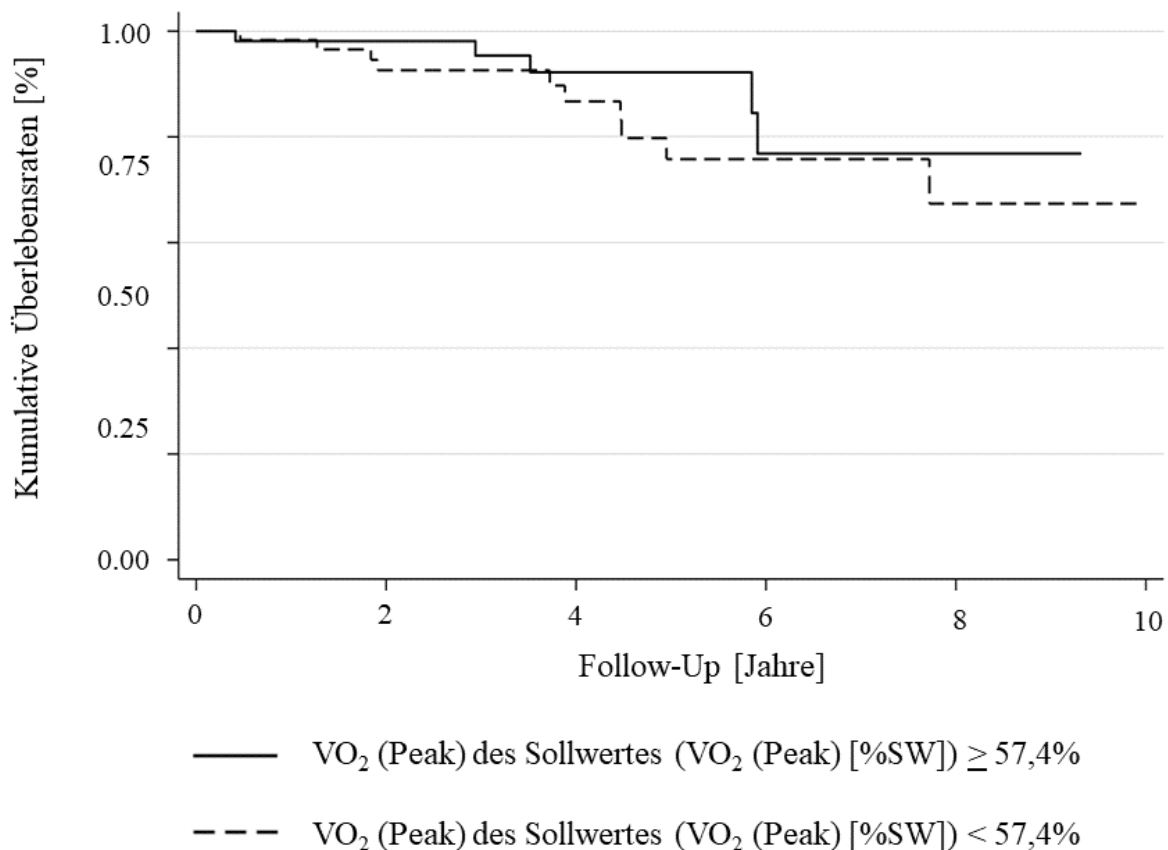


Abbildung 17: Zusammenhang des kumulativen Überlebens mit der VO_2 (Peak) [% SW] in der interventionellen Gruppe.

5. Diskussion

Die in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen lassen sich wie folgt beantworten:

1. *Durch die Verwendung ausgewählter spiroergometrischer Parameter kann die Prognose der CTEPH-Patienten abgeschätzt werden.*

Der Stellenwert der CPET in der Diagnostik und zur Prognoseabschätzung konnte schon für andere pulmonale Erkrankungen, wie beispielsweise der COPD, belegt werden (Ewert et al., 2021).

Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit erstmalig im Rahmen einer multizentrischen Studie auch für CTEPH-Patienten beantwortet werden. Die vorliegenden Daten dokumentieren die prognostische Bedeutung der VO_2 (Peak) in der konventionellen Gruppe, welche eine medikamentöse Therapie erhalten hat. In der Interventionsgruppe konnte jedoch kein Zusammenhang der VO_2 (Peak) mit der Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden, obgleich beide Gruppen hinsichtlich der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen als VO_2 (Peak) und der Leistung sowie der Verteilung der WHO-Funktionsklassen zum Zeitpunkt der Diagnose vergleichbar waren. Ein starker Einfluss der Intervention (PEA oder BPA) auf den Pathomechanismus (d.h. die pulmonalvaskuläre Obstruktion) und den weiteren Verlauf der Erkrankung nach der Intervention in der interventionellen Gruppe ist als Erklärung für diesen Unterschied in beiden Gruppenkollektiven naheliegend. Eine prognostische Aussage zur Mortalität basierend auf einer CPET vor der Intervention erscheint somit bei behandelten Patienten nicht möglich.

Der VO_2 (Peak) [%SW] kann als Surrogatparameter für die maximale körperliche Leistungsfähigkeit angesehen werden. Für Patienten aus der konventionellen Gruppe, welche keiner interventionellen Therapie zugänglich waren oder diese aus verschiedenen Gründen nicht erhalten konnten, konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass die VO_2 (Peak) als Maß für die Leistungsfähigkeit der Patienten prognostische Bedeutung hat. In der interventionellen

Gruppe ergab die Auswertung, dass keine prognostische Aussage getroffen werden konnte. Diskutiert werden muss dies unter dem Aspekt des Pathomechanismus und der Frage des Einflusses verschiedener pathophysiologischer Parameter wie beispielsweise der pulmonal-vaskulären Obstruktion. In verschiedenen multinationalen Studien konnte belegt werden, dass zwischen dem PVR als Korrelat der pulmonal-vaskulären Obstruktion und der Mortalität nach PEA ein signifikanter Zusammenhang besteht (López-Gude et al., 2022; Mayer et al., 2011).

In der alters- und geschlechtskorrigierte Cox-Regressionsanalyse konnten mehrere CPET-Parameter mit Prognoserelevanz in der konventionellen Gruppe identifiziert werden. Neben der genannten VO_2 (Peak) sind dies die PETCO_2 in Ruhe und an der VT_1 , der VE/VCO_2 -Slope, die VE/VCO_2 in Ruhe und an der VT_1 , als Zeichen der ineffektiven Ventilation und der PaETCO_2 (Peak), als Zeichen der Gasaustauschstörung.

Die Hyperventilation und damit einhergehend eine ineffiziente Ventilation stellt einen typischen CPET-Befund bei einer PH dar (M. Held, M. Grun, et al., 2014; Held et al., 2016; Scheidl et al., 2012). Die Parameter der in dieser Arbeit untersuchten Kollektive waren hinsichtlich PAaO_2 , PaETCO_2 (Peak) und PaCO_2 bei maximaler Belastung vergleichbar. McCabe et al konnten in einer Studie an CTEPH/CTEPD-Patienten die pathophysiologischen Zusammenhänge aus Hyperventilation, ineffizienter Ventilation und einer Gasaustauschstörung beschreiben. Das Mismatch aus Lungenventilation und -perfusion und damit einer erhöhten Totraumventilation ist dabei von Bedeutung. Die Ausbildung funktioneller intrapulmonaler Shunts sind maßgeblich an der Entwicklung einer Gasaustauschstörung beteiligt (McCabe et al., 2013).

Die Wertigkeit der CPET und einzelner Parameter wie der VO_2 (Peak) für die Prognose von PH-Patienten, insbesondere auch zur Risikostratifizierung, konnte bereits in Studien belegt werden (Badagliacca et al., 2022). Dennoch ist die CPET als Diagnostiktool und Verlaufsparemeter in den aktuellen Leitlinien nur mit einem „kann in Betracht gezogen werden“ vermerkt (Humbert, Kovacs, et al., 2022).

Es konnte bisher gezeigt werden, dass das Muster einer ineffektiven Ventilation und Gasaustauschstörung hilfreich sein kann, eine CTEPH vorherzusagen (Habedank et al., 2018), eine CTEPH zu identifizieren (M. Held, M. Grun, et al., 2014) und sogar eine CTEPH von einer PAH zu differenzieren (Scheidl et al., 2012). Dennoch war keiner dieser der pathophysiologisch begründeten und für die CTEPH typischen CPET-Parameter wie erhöhter VE/VCO_2 -Slope,

VE/VCO₂ an der VT1 und PaETCO₂ oder vermindertes PETCO₂ an der VT1, die in bisherigen Studien eine prognostische Relevanz zeigten, in dieser Arbeit in der Regressionsanalyse auffällig.

Der ventilatorischen Effizienz wurde bisher eine hohe prognostische Bedeutung zugeschrieben (Laveneziana et al., 2021). Stattdessen konnte aber in der vorliegenden Arbeit VO₂ (Peak) als prognostischer Indikator identifiziert werden. Die prognostische Rolle des VO₂ (Peak) wurde bisher nur in einer einzigen Studie an 53 Patienten nach pulmonal-embolischem Ereignis (meist mit PH) untersucht. Diese Studie wurde auf einem Laufband durchgeführt, hatte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 18,7 Monaten und konnte den VO₂ Peak als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität identifizieren (Lewczuk et al., 2001).

In einer retrospektiven Studie mit 151 nicht operablen CTEPH-Patienten konnte keine prognostische Relevanz des VO₂ (Peak) Wertes nachgewiesen werden (Richter et al., 2017).

Die Ergebnisse über die prognostische Wertigkeit der untersuchten CPET-Parameter der vorliegenden Arbeit zeigen nicht nur eine Relevanz zur Beurteilung einer CTEPH, sondern sind vielmehr auch in Übereinstimmung mit denen bei der PAH (Wensel et al., 2013; Wensel et al., 2002) und bei chronischer Linksherzinsuffizienz (Malhotra et al., 2016).

2. *Die CPET eignet sich unter Beachtung etwaiger Komorbiditäten als diagnostische funktionelle Entscheidungshilfe zur Auswahl von Patienten für die Durchführung invasiver Therapieansätze, z.B. der Thrombendarteriektomie oder der pulmonalen Ballonangioplastie.*

Unter vergleichender Betrachtung der beiden Gruppen ist das niedrigere Alter und die geringere Prävalenz an Begleiterkrankungen in der interventionellen Gruppe auffällig. Hauptsächlich betrifft dies Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie. In den aktuellen Leitlinien werden das Vorhandensein einer COPD und einer Linksherzerkrankung als Komorbidität bei PH aufgeführt, bei denen definierte CPET-Parameter auf eine zusätzliche pulmonalvaskuläre Einschränkung hinweisen (Boerrigter et al., 2012; Caravita et al., 2017; Humbert Kovacs, et al., 2022). Signifikante Unterschiede in der Prävalenz einer COPD zwischen der interventionellen und der konventionellen Gruppe fanden sich in der vorliegenden

Arbeit nicht, sodass ein einseitig beeinflussender Effekt einer COPD auf beide Gruppen ausgeschlossen werden kann.

Das Auftreten von Komorbiditäten ist mit früheren Studien vergleichbar oder häufiger. Betrachtet man unter diesem Aspekt die erwähnten Daten aus dem polnischen PH-Register, kann beispielsweise bzgl. des Anteils an Patienten mit arterieller Hypertonie eine vergleichbare Häufigkeit erhoben werden, in dieser Arbeit 61 % (n = 197) und im polnischen PH-Register 58,7 % (n = 303). Vorhofflimmern trat bei den in dieser Kohorte betrachteten Patienten zu 23,1 % (n = 65) und im polnischen PH-Register zu 14,7 % (n = 76) auf (Kopeć et al., 2021).

Die Arbeit der europäischen Arbeitsgruppe um Marion Delcroix konnte in 59 % der Patienten mit diesbezüglich verfügbaren Datensätze eine arterielle Hypertonie registrieren und in 8 % der Fälle ein Vorhofflimmern (Delcroix et al., 2018). Hingegen wurden in einer anderen Register-Analyse häufiger Komorbiditäten registriert (Delcroix et al., 2016).

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigt, dass die interventionelle Gruppe ein wesentliches besseres Überleben als die konventionelle Gruppe aufweist. Insgesamt sind 78 der 345 Patienten verstorben, was 22,6 % entspricht, davon in der interventionellen Gruppe 13 % und in der konventionellen Gruppe 29 % der Patienten. Dies entspricht den bisherigen Daten anderer Studien, wonach Patienten, die eine PEA erhalten haben, ein signifikant besseres Überleben aufweisen. Beispielsweise konnte die belgische Arbeitsgruppe um Marion Delcroix nach 3 Jahren Beobachtungszeitraum in einem multizentrischen, internationalen, prospektiven Register ein signifikant besseres Überleben der mittels PEA operierten Patienten gegenüber solchen, die keine OP erhalten haben, nachweisen (89 % gegenüber 70 %) (Delcroix et al., 2016). Die französische Arbeitsgruppe um Philippe Brenot legte dagegen den Fokus auf ein Patientenkollektiv, welches eine BPA bei funktioneller Inoperabilität für eine PEA erhalten hat. Die Gesamtüberlebensrate betrug in diesem Kollektiv nach 1 Jahr 97,3 % (95 % CI 94,9 - 99,6 %) und nach 3 Jahren 95,1 % (95 % CI 91,4 - 98,9 %) (Brenot et al., 2019). Daten aus dem polnischen PH-Register, das 516 Patienten mit CTEPH umfasste, zeigte ein besseres Überleben von Patienten, die eine PEA oder BPA erhalten haben im Vergleich zu medikamentös behandelnden Patienten. Die Untergruppen sahen keinen Unterschied im Überleben zwischen der PEA und der BPA. Der größte Anteil dieser polnischen Registerpatienten war dabei inoperabel (n = 362) gegenüber einem geringen Anteil an operablen Patienten (n = 154).

Die Inoperabilität war bei 88 dieser Patienten den bestehenden Komorbiditäten geschuldet (Kopeć et al., 2021). Die von Kim M. Kerr 2021 publizierten Daten des US-CTEPH-Registry imponierten mit einer ähnlichen Konstellation. In dieser Registeranalyse von 750 Patienten wurden drei Gruppen miteinander verglichen, 566 Patienten, die mittels PEA operiert worden waren, 88 Patienten, die operabel waren aber aus verschiedenen Gründen nicht operiert werden konnten (häufig Ablehnung einer OP, $n = 53$) und 96 inoperable Patienten. Die Ein-Jahres-Mortalität war in diesen drei Kohorten unterschiedlich und betrug in der operierten Gruppe 5,6 %, in der operablen Gruppe, die jedoch keine Operation erhalten hat, 9,9 % und in der inoperablen Gruppe 12,4 %. Die meisten Todesfälle in der Gruppe der Operierten ereigneten sich perioperativ (Kerr et al., 2021).

Die Relevanz dieser belastungsabhängigen Untersuchung zur Einschätzung des Schweregrades einer CTEPD und möglicher Therapieoptionen wird durch diese Arbeit unterstützt und steht im Einklang mit den Empfehlungen der kürzlich aktualisierten Leitlinien der ESC/ERS (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022). Hinsichtlich ihrer funktionellen Situation, entsprechend den WHO-Funktionsklassen konnte ein vergleichbares Patientenkollektiv in der konventionellen und der interventionellen Kohorte beschrieben werden.

In Kenntnis dieser Register und Studien scheint der Stellenwert einer Intervention, PEA oder BPA, und der damit verbundene Nutzen für das Überleben bei CTEPH-Patienten, als hoch einzuschätzen. Die Entscheidung zur operativen Intervention, die auch relevante Komorbiditäten berücksichtigen muss, bedarf sicherer Kriterien, ist komplex und muss sehr differenziert gestellt werden. Daher ist die Frage nach einer zusätzlichen Entscheidungshilfe in Ergänzung zu den bereits etablierten Parametern berechtigt. Bereits etablierte prognoserelevante Parameter sind beispielsweise klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, das Vorliegen der WHO-Funktionsklasse IV, signifikante Begleiterkrankungen der Lunge oder des linken Herzens, ein hoher diastolischer lungenarterieller Druck und ein $PVR > 15$ WU (Kim et al., 2019). Die Parameter VO_2 (Peak), VO_2/HR max., VE/VCO_2 -Slope und PET CO_2 in Ruhe werden in den aktuellen Leitlinien auch als hinweisend für eine PVD benannt (Humbert, Kovacs, et al., 2022; Humbert Kovacs, et al., 2022) und tragen somit zur präoperativen Risikoabschätzung bei. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Einbeziehung weiterer CPET-Parameter darüber hinaus die prognostische Beurteilung von Patienten mit CTEPH verbessern könnte. Die benannten und mit der Mortalität assoziierten CPET-Parameter maximale Leistung (% SW),

VO₂/HR max., VE/VCO₂ slope, PET CO₂ in Ruhe und insbesondere VO₂ (Peak) können als zusätzliche Entscheidungshilfe bei der differenzierten therapeutischen Planung dienen.

Betrachtet man das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mit den Kollektiven anderer Zentren oder Register ergeben sich sowohl Parallelen als auch Unterschiede.

Der größte Anteil der Patienten der vorliegenden Studie gehörte mit 60,9 % (n = 210) funktionell zur WHO-FC III und IV. In der konventionellen Gruppe waren die Patienten im Mittel 69 ± 12 Jahre und in der interventionellen Gruppe im Mittel 61 ± 12 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung zeigte in beiden Gruppen etwas geringe Prozentsätze an Frauen, insgesamt waren 47,0 % (n = 162) der Probanden gruppenübergreifend weiblichen Geschlechts.

In einer Studie der französischen Arbeitsgruppe von Cécile Tromeur, die sich der Fragestellung über Vorhersagefaktoren für das Ergebnis nach einer PEA widmet, konnte ebenfalls ein Überwiegen der Patienten mit FC III und IV bei 83 % (n = 124) dokumentiert werden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 ± 14 Jahre, 51 % waren weiblich (Tromeur et al., 2018).

Ähnlich war die Zusammensetzung in einem dänischen Register, welches die Ergebnisse von mehr als 20 Jahren chirurgischer PEA in Dänemark analysiert hat. Der WHO-FC III gehörten in dieser Analyse 72,4 % (n = 173) und der WHO-FC IV 20,1 % (n = 48) an. Das Durchschnittsalter war 60 ± 12,8 und 45 % (n = 108) der Patienten waren weiblich (Korsholm et al., 2017).

Eine schwedische Studie um die Arbeitsgruppe von Janica Kallonen des Karolinska University Hospitals umfasste 100 Patienten, welche zu 76 % (n = 76) der WHO-FC III und 19 % (n = 19) der WHO-FC IV angehörten und im Mittelwert (mean) 62 ± 13 Jahre alt waren mit einem Anteil des weiblichen Geschlechts von 39 % (n = 39) (Kallonen et al., 2020).

Auch in dem US-CTEPH-Registry war ein Überwiegen der der WHO-FC III mit 63 % und der WHO-FC IV mit 13 % belegbar. Das Durchschnittsalter war 59 ± 13 und 49,2 % (n = 108) der Patienten waren weiblich (Kerr et al., 2021).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die maximale Sauerstoffaufnahme, wie durch den CPET-Parameter VO_2 (Peak) gezeigt, prognostische Relevanz für CTEPH-Patienten besitzt, die nur maximal eine medikamentöse Therapie erhalten.

Limitationen der vorliegenden Arbeit:

1. Das zentrale Auswahlkriterium, dass alle Patienten vor Beginn des Beobachtungszeitraumes eine CPET erhalten haben müssen, bedingt einen Selektionsbias der Studie. Aufgrund des multizentrischen Designs scheint ein darüberhinausgehender Selektionsbias ausgeschlossen.
2. Einschränkungen ergeben sich zudem durch den retrospektiven Charakter des Studiendesigns.
3. Unvollständige Datensätze klinischer Parameter wie beispielweise der WHO-Funktionsklasse, der Komorbiditäten und funktioneller Befunde könnten die Aussagekraft geschmälert haben.
4. Aufgrund des unvollständigen Datensatzes relevanter Labor-Parameter, wie insbesondere das BNP/NT-proBNP, konnte keine Analyse hinsichtlich der Prognose mit diesen Befunden durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie sind ausgehend von 527 der Gesamtkohorte 345 Patienten mit einer CTEPH analysiert worden. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen: Der konventionellen Gruppe, in der Patienten eine medikamentöse PH-Therapie erhalten haben, und der interventionellen Gruppe, in der Patienten eine Intervention in Form einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) oder einer pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) erhalten haben. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2002 bis zum 31.12.2020. In der gesamten Nachbeobachtungszeit (Median: 3.5 Jahre; mean \pm SD, 4.4 \pm 3.6 Jahre) starben insgesamt 78 Patienten, entsprechend einem Prozentsatz von 22.6 % (n = 345), davon in der konventionellen Gruppe 29 % (n = 60) und in der interventionellen Gruppe 13 % (n = 18).

Die wichtigste Schlussfolgerung der vorliegenden Arbeit ist der prädiktive Vorhersagewert der Überlebenswahrscheinlichkeit der mittels CPET bestimmten maximal Sauerstoffaufnahme VO_2 (Peak) für Patienten, die aus verschiedensten Gründen keiner interventionellen Therapie im Sinne der etablierten pulmonale Endarteriektomie (PEA) oder der pulmonale Ballonangioplastie (BPA) zugänglich sind. Die in dieser Studie untersuchten Parameter, die zu Beginn des Beobachtungszeitraums, d. h. vor der Intervention, erhoben wurden, lassen in der interventionellen Gruppe keine verlässliche Vorhersage für das Überleben zu. In der konventionellen Gruppe konnten in der vorliegenden Arbeit jedoch eine Vielzahl an prognoserelevanten Parametern identifiziert werden. Maßgeblich sind dies neben der bereits erwähnten VO_2 (Peak) [% SW] die Parameter PET CO_2 in Ruhe und an der AT, die VE/VCO_2 in Ruhe und an der AT. Der VE/VCO_2 -Slope und die PET CO_2 (Peak) sind ebenso prognoserelevant.

Größere Studienkollektive mit einem längeren Beobachtungszeitraum könnten sich mit einer höheren Sensitivität auch der Frage widmen, ob es nicht doch einen relevanten CPET-Parameter zur Prognoseabschätzung auch bei interventionell versorgten Patienten gibt. Ein Ansatz dafür wäre CPET-Untersuchungen in definierten Zeitintervallen nach der operativen Intervention. Weiterführende Studien sollten zudem unter diesem Aspekt auch die Frage des Einsatzes der CPET über die Basisdiagnostik hinaus als Verlaufsparemeter untersuchen und außerdem auf längere Beobachtungsphasen ausgedehnt werden, um weitere Langzeitdaten erheben zu können.

7. Verzeichnisse

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nizza-Klassifikation 2018 der pulmonalen Hypertonie.....	17
Abbildung 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie analog der New York Heart Association (NYHA).....	18
Abbildung 3: Medikamentöse und toxikologische Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH.....	25
Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus für Patienten mit Belastungsluftnot unklarer Ursache und/oder Verdacht auf PH	26
Abbildung 5 Diagnosealgorithmus für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).....	30
Abbildung 6: Pulmonale Endarteriektomie (PEA).....	33
Abbildung 7: Pulmonale Ballonangioplastie (BPA).....	34
Abbildung 8: Übersicht über das Screening des Patientenkollektivs.....	40
Abbildung 9: Formel zur Schätzung des rechtsventrikulären Druckes (RVSP) mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung	42
Abbildung 10: Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV).....	49
Abbildung 11: Formel zur Berechnung des arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (AvDO ₂).....	49
Abbildung 12: Formel zur Berechnung des PVR.....	50
Abbildung 13: Formel zur Berechnung des Herzindex (HI = CI).....	51
Abbildung 14: Formel zur Berechnung des Youden-Index.....	52
Abbildung 15: Kumulatives Überleben in der konventionellen und interventionellen Gruppe.....	63
Abbildung 16: Zusammenhang des kumulativen Überlebens mit der VO ₂ (Peak) [% SW] in der konventionellen Gruppe.....	68
Abbildung 17: Zusammenhang des kumulativen Überlebens mit der VO ₂ (Peak) [% SW] in der interventionellen Gruppe	69

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zur historischen Entwicklung der Definition der PH	14
Tabelle 2: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie	16
Tabelle 3: Häufigkeiten der Symptome in einer Spezialambulanz.....	21
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der CTEPH und CTEPD.....	27
Tabelle 5: Listung der Echokardiographieparameter.....	43
Tabelle 6: Listung der Lungenfunktionsparameter.....	44
Tabelle 7: Referenzparameter der CPET.....	46
Tabelle 8: Listung der CPET-Parameter.....	47
Tabelle 9: Listung der RHK-Parameter.....	51
Tabelle 10: Demographische Daten und Komorbiditäten.....	55
Tabelle 11: WHO-Funktionsklasse der PA	56
Tabelle 12: TTE-Parameter nach Therapiegruppe	58
Tabelle 13: Parameter der RHK-Untersuchung nach Therapiegruppe	59
Tabelle 14: Parameter der Lungenfunktionsuntersuchung nach Therapiegruppe	60
Tabelle 15: Parameter der CPET nach Therapiegruppe	61
Tabelle 16: Parameter der Patientencharakteristik in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	64
Tabelle 17: Parameter der Komorbiditäten in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	65
Tabelle 18: TTE-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	65
Tabelle 19: RHK-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	66
Tabelle 20: Bodyplethysmographische Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	66
Tabelle 21: CPET-Parameter in der Mortalitätsanalyse (Cox Regression).....	67

7.3. Literaturverzeichnis

- Albani, S., Biondi, F., Stolfo, D., Lo Giudice, F., & Sinagra, G. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 20(4), 159-168. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000774>
- ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. (2003). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(2), 211-277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
- Augustine, D. X., Coates-Bradshaw, L. D., Willis, J., Harkness, A., Ring, L., Grapsa, J., Coghlan, G., Kaye, N., Oxborough, D., Robinson, S., Sandoval, J., Rana, B. S., Siva, A., Nihoyannopoulos, P., Howard, L. S., Fox, K., Bhattacharyya, S., Sharma, V., Steeds, R. P., & Mathew, T. (2018). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research & Practice*, 5(3), G11-G24. <https://doi.org/10.1530/erp-17-0071>
- Badagliacca, R., Rischard, F., Giudice, F. L., Howard, L., Papa, S., Valli, G., Manzi, G., Sciomer, S., Palange, P., Garcia, J. G. N., Vanderpool, R., Rinaldo, R., Vigo, B., Insel, M., Fedele, F., & Vizza, C. D. (2022). Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 41(6), 780-790. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.021>
- Barst, R. J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M. J., Olschewski, H., & Gaine, S. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), S40-S47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032>
- Boerrigter, B. G., Bogaard, H. J., Trip, P., Groepenhoff, H., Rietema, H., Holverda, S., Boonstra, A., Postmus, P. E., Westerhof, N., & Vonk-Noordegraaf, A. (2012). Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*, 142(5), 1166-1174. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2798>
- Boon, G., Huisman, M. V., & Klok, F. A. (2021). Why, Whom, and How to Screen for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost*, 47(6), 692-701. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718925>
- Bösch, D., & Criée, C.-P. (2020). Diffusionsmessung. In D. m. D. Bösch & C.-P. Criée (Eds.), *Lungenfunktionsprüfung: Durchführung – Interpretation - Befundung* (pp. 125-149). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55974-1_6
- Bösch, D. C., Carl-Peter. (2020). *Lungenfunktionsprüfung, Durchführung – Interpretation - Befundung* (4 ed.). Springer Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-662-55974-1>
- Brenot, P., Jaïs, X., Taniguchi, Y., Carlos, Gerardin, B., Mussot, S., Mercier, O., Fabre, D., Parent, F., Jevnikar, M., Montani, D., Savale, L., Sitbon, O., Fadel, E., Humbert, M., & Simonneau, G. (2019). French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(5), 1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
- Bunclark, K., Newnham, M., Chiu, Y. D., Ruggiero, A., Villar, S. S., Cannon, J. E., Coghlan, G., Corris, P. A., Howard, L., Jenkins, D., Johnson, M., Kiely, D. G., Ng, C., Sreaton, N., Sheares, K., Taboada, D., Tsui, S., Wort, S. J., Pepke-Zaba, J., & Toshner, M. (2020). A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(1), 114-122. <https://doi.org/10.1111/jth.14649>
- Caravita, S., Faini, A., Deboeck, G., Bondue, A., Naeije, R., Parati, G., & Vachiéry, J. L. (2017). Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*, 36(7), 754-762. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.011>
- Coche, E., Verschuren, F., Keyeux, A., Goffette, P., Goncette, L., Hainaut, P., Hammer, F., Lavenne, E., Zech, F., Meert, P., & Reynaert, M. S. (2003). Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*, 229(3), 757-765. <https://doi.org/10.1148/radiol.2293020889>
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., Quanjer, P. H., Roca, J., & Yernault, J. C. (1993). Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *European Respiratory Journal*, 6(Suppl 16), 41-52. <https://doi.org/10.1183/09041950.041s1693>
- Courmand, A., Ranges, H. A., & Riley, R. L. (1942). COMPARISON OF RESULTS OF THE NORMAL BALLISTOCARDIOGRAM AND A DIRECT FICK METHOD IN MEASURING THE CARDIAC OUTPUT IN MAN 1. *Journal of Clinical Investigation*, 21(3), 287-294. <https://doi.org/10.1172/jci101302>
- Criée, C. P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R., Kabitz, H. J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H. J., Sorichter, S., . . . Worth, H. (2015). Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie*, 69(03), 147-164. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391345>
- Criée, C. P., Sorichter, S., Smith, H. J., Kardos, P., Merget, R., Heise, D., Berdel, D., Köhler, D., Magnussen, H., Marek, W., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Worth, H., & Jörres, R. A. (2011). Body plethysmography – Its principles and clinical use. *Respiratory Medicine*, 105(7), 959-971. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.006>
- Deaño, R. C., Glassner-Kolmin, C., Rubenfire, M., Frost, A., Visovatti, S., McLaughlin, V. V., & Gomberg-Maitland, M. (2013). Referral of Patients With Pulmonary Hypertension Diagnoses to Tertiary Pulmonary Hypertension Centers. *JAMA Internal Medicine*, 173(10), 887. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.319>
- Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Jansa, P., D'Armini, A. M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Mellekjaer, S., Lewczuk, J., Simkova, I., Barbera, J. A., de Perrot, M., Hoepfer, M. M., Gaine, S., Speich, R., Gomez-Sanchez, M. A., Kovacs, G., Jais, X., . . . Simonneau, G. (2016). Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 133(9), 859-871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>
- Delcroix, M., Staehler, G., Gall, H., Grünig, E., Held, M., Halank, M., Klose, H., Vonk-Noordegraaf, A., Rosenkranz, S., Pepke-Zaba, J., Opitz, C. F., Gibbs, J. S. R., Lange, T. J., Tsangaris, I., Huscher, D., Pittrow, D., Olsson, K. M., & Hoepfer, M. M. (2018). Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *European Respiratory Journal*, 52(5), 1800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
- Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., Sitbon, O., Klok, F. A., Lang, I., Jenkins, D., Kim, N. H., Humbert, M., Jais, X., Vonk Noordegraaf, A., Pepke-Zaba, J., Brenot, P., Dorfmueller, P., Fadel, E., Ghofrani, H. A., Hoepfer, M. M., Jansa, P., Madani, M., . . . Simonneau, G. (2021). ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 57(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>

- Douschan, P., Kovacs, G., Avian, A., Foris, V., Gruber, F., Olschewski, A., & Olschewski, H. (2018). Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(4), 509-516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1215oc>
- Ewert, R. (2015). [Treatment of pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140(16), 1219-1222. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103535> (Aktuelle Therapie der pulmonalen Hypertonie.)
- Ewert, R., Ittermann, T., Habedank, D., Held, M., Lange, T. J., Halank, M., Winkler, J., Gläser, S., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2019). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1003-7>
- Ewert, R., Obst, A., Mühle, A., Halank, M., Winkler, J., Trümper, B., Hoheisel, G., Hoheisel, A., Wiersbitzky, M., Heine, A., Maiwald, A., Gläser, S., & Stubbe, B. (2021). Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in the Prognosis Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Retrospective, Multicentre Cohort Study. *Respiration*, 1-14. <https://doi.org/10.1159/000519750>
- Ewert, R., Stubbe, B., Heine, A., Desole, S., Habedank, D., Knaack, C., Hortien, F., & Opitz, C. F. (2022). [Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing: A Review]. *Pneumologie*, 76(2), 98-111. <https://doi.org/10.1055/a-1651-7450> (Übersicht über die Entwicklung der invasiven Spiroergometrie (iCPET).)
- Ewert, R., Wilkens, H., Skowasch, D., Reppel, M., Bollmann, T., Halank, M., Held, M., Klose, H., Gall, H., Lange, T., Opitz, C., Seyfarth, H. J., & Winkler, J. (2015). Dyspnoe bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie (PH) – Ergebnisse einer Befragung in deutschen PH-Zentren. *Pneumologie*, 69(06), 361-365. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391893>
- Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln Sitzungsberichte der Phys.-Med. Gesellschaft., 16.
- Fishman, A. (1990). Induction to the National Registry on Primary Pulmonary Hypertension. In: Fishman AP, editor. The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal. Mechanisms, Management and the National Registry. In (pp. 437–439). PA: University of Pennsylvania Press.
- Fishman, A. P. (2004). Primary pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), S2-S4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.019>
- Flachskampf, F. A. (2022). *Praxis der Echokardiografie* (Vol. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage 2022). Stuttgart: Thieme.
- Frost, A., Badesch, D., Gibbs, J. S. R., Gopalan, D., Khanna, D., Manes, A., Oudiz, R., Satoh, T., Torres, F., & Torbicki, A. (2019). Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
- Galie, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., & Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 34(6), 1219-1263. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139009>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Hoeper, M. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the

- diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Hoeper, M. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 46(4), 903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Ghofrani, H.-A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoeper, M. M., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Simonneau, G., Wilkins, M. R., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., & Wang, C. (2013). Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 319-329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209657>
- Ghofrani, H.-A., D'Armini, A. M., Kim, N. H., Mayer, E., & Simonneau, G. (2021). Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*, 177, 106293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106293>
- Gläser, S., Ittermann, T., Schäper, C., Obst, A., Dörr, M., Spielhagen, T., Felix, S., Völzke, H., Bollmann, T., Opitz, C., Warnke, C., Koch, B., & Ewert, R. (2012). Referenzwerte für die Spiroergometrie – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Pneumologie*, 67(01), 58-63. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325951>
- Gopalan, D., Delcroix, M., & Held, M. (2017). Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 26(143). <https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>
- Grünig, E., Barner, A., Bell, M., Claussen, M., Dandel, M., Dumitrescu, D., Gorenflo, M., Holt, S., Kovacs, G., Ley, S., Meyer, J. F., Pabst, S., Riemekasten, G., Saur, J., Schwaiblmair, M., Seck, C., Sinn, L., Sorichter, S., Winkler, J., & Leuchte, H. H. (2010). [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr*, 135 Suppl 3, S67-77. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263314> (Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie: ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010.)
- Habedank, D., Opitz, C., Karhausen, T., Kung, T., Steinke, I., & Ewert, R. (2018). Predictive Capability of Cardiopulmonary and Exercise Parameters From Day 1 to 6 Months After Acute Pulmonary Embolism. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 12, 1179548418794155. <https://doi.org/10.1177/1179548418794155>
- Hagendorff, A., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Helfen, A., Kreidel, F., Kruck, S., La Rosée, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., von Bardeleben, R. S., Zahn, R., & Knebel, F. (2020). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*, 14(5), 396-431. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00402-3>
- Hager, A. D., Daniel; Faehling, Martin. (2021). *Spiroergometrie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie* (U.-M. V. AG, Ed. 3 ed.). UNI-MED Verlag AG, Bremen.

- Harvey, R. M., Enson, Y., & Ferrer, M. I. (1971). A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest*, 59(1), 82-94. <https://doi.org/10.1378/chest.59.1.82>
- Hatano, S., Strasser, T., & World Health, O. (1975). Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 / edited by Shuichi Hatano and Toma Strasser. In. Geneva: World Health Organization.
- Held, M., Grun, M., Holl, R., Hubner, G., Kaiser, R., Karl, S., Kolb, M., Schafers, H. J., Wilkens, H., & Jany, B. (2014). Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*, 87(5), 379-387. <https://doi.org/10.1159/000358565>
- Held, M., Grün, M., Holl, R., Walter, F., Schäfers, H. J., Graeter, T., Wilkens, H., & Jany, B. (2014). [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139(33), 1647-1652. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370256> (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung.)
- Held, M., Hesse, A., Gött, F., Holl, R., Hübner, G., Kolb, P., Langen, H. J., Romen, T., Walter, F., Schäfers, H. J., Wilkens, H., & Jany, B. (2014). A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. *BMC Pulmonary Medicine*, 14(1), 141. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-141>
- Held, M., Kolb, P., Grün, M., Jany, B., Hübner, G., Grgic, A., Holl, R., Schafers, H.-J., & Wilkens, H. (2016). Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration*, 91(6), 503-509. <https://doi.org/10.1159/000447247>
- Held, M., Linke, M., & Jany, B. (2014). [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139(30), 1511-1517. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370161> (Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie.)
- Herve, P., Lau, E. M., Sitbon, O., Savale, L., Montani, D., Godinas, L., Lador, F., Jaïs, X., Parent, F., Günther, S., Humbert, M., Simonneau, G., & Chemla, D. (2015). Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(3), 728-737. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021915>
- Hirakawa, K., Yamamoto, E., Takashio, S., Hanatani, S., Araki, S., Suzuki, S., Kaikita, K., Matsushita, K., Ogo, T., & Tsujita, K. (2022). Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 37(1), 60-65. <https://doi.org/10.1007/s12928-021-00775-6>
- Ho, J. E., Zern, E. K., Lau, E. S., Wooster, L., Bailey, C. S., Cunningham, T., Eisman, A. S., Hardin, K. M., Farrell, R., Sbarbaro, J. A., Schoenike, M. W., Houstis, N. E., Baggish, A. L., Shah, R. V., Naylor, M., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol*, 75(1), 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048>
- Hoepfer, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R., & Badesch, D. B. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62(25 Suppl), D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Hoepfer, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z. C., & Gibbs, J. S. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 4(4), 306-322. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00543-3)

- Hoepfer, M. M., Maier, R., Tongers, J., Niedermeyer, J., Hohlfeld, J. M., Hamm, M., & Fabel, H. (1999). Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, *160*(2), 535-541. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811062>
- Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Klinger, J. R., Nicolls, M. R., Andrea, Pullamsetti, S. S., Schermuly, R. T., Kurt, & Rabinovitch, M. (2019). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*, *53*(1), 1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., . . . Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., . . . Abdullaev, T. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Humbert, M., Simonneau, G., Pittrow, D., Delcroix, M., Pepke-Zaba, J., Langleben, D., Mielniczuk, L. M., Escribano-Subias, P., Klotsche, J., Meier, C., & Hoepfer, M. M. (2020). Safety of Riociguat in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension with Concomitant Novel Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonist Use: Data from the EXPERT Registry.
- Jensen, K. W., Kerr, K. M., Fedullo, P. F., Kim, N. H., Test, V. J., Ben-Yehuda, O., & Auger, W. R. (2009). Pulmonary Hypertensive Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before Pulmonary Thromboendarterectomy. *Circulation*, *120*(13), 1248-1254. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865881>
- Jones, N. L., Makrides, L., Hitchcock, C., Chypchar, T., & McCartney, N. (1985). Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*, *131*(5), 700-708. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.5.700>
- Kallonen, J., Glaser, N., Bredin, F., Corbascio, M., & Sartipy, U. (2020). Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study. *Pulmonary Circulation*, *10*(2), 1-7. <https://doi.org/10.1177/2045894020918520>
- Kataoka, M., Inami, T., Hayashida, K., Shimura, N., Ishiguro, H., Abe, T., Tamura, Y., Ando, M., Fukuda, K., Yoshino, H., & Satoh, T. (2012). Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, *5*(6), 756-762. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.971390>
- Kawakami, T., Ogawa, A., Miyaji, K., Mizoguchi, H., Shimokawahara, H., Naito, T., Oka, T., Yunoki, K., Munemasa, M., & Matsubara, H. (2016). Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*, *9*(10). <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318>

- Kerr, K. M., Elliott, C. G., Chin, K., Benza, R. L., Channick, R. N., Davis, R. D., He, F., Lacroix, A., Madani, M. M., McLaughlin, V. V., Park, M., Robbins, I. M., Tapson, V. F., Terry, J. R., Test, V. J., Jain, S., & Auger, W. R. (2021). Results From the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry. *Chest*, *160*(5), 1822-1831. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.052>
- Kim, N. H., Delcroix, M., Jais, X., Madani, M. M., Matsubara, H., Mayer, E., Ogo, T., Tapson, V. F., Ghofrani, H. A., & Jenkins, D. P. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, *53*(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P., Channick, R., Darteville, P., Jansa, P., Lang, I., Madani, M. M., Ogino, H., Pengo, V., & Mayer, E. (2013). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *62*(25 Suppl), D92-99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.024>
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Áinle, F. N., Prandoni, P., Pruszczyk, P., . . . Zamorano, J. L. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*, *54*(3), 1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Áinle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., . . . Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, *41*(4), 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Kopec, G., Dzikowska-Diduch, O., Mroczek, E., Mularek-Kubzdela, T., Chrzanowski, Ł., Skoczylas, I., Tomaszewski, M., Peregud-Pogorzelska, M., Karasek, D., Lewicka, E., Jacheć, W., Gąsior, Z., Błaszczak, P., Ptaszyńska-Kopczyńska, K., Mizia-Stec, K., Biederman, A., Zieliński, D., Przybylski, R., Kędzierski, P., . . . Kurzyna, M. (2021). Characteristics and outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the era of modern therapeutic approaches: data from the Polish multicenter registry (BNP-PL). *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *12*, 204062232110029. <https://doi.org/10.1177/20406223211002961>
- Korsholm, K., Andersen, A., Mellekjær, S., Nielsen, D. V., Klaaborg, K. E., Ilkjær, L. B., & Nielsen-Kudsk, J. E. (2017). Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *52*(4), 704-709. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx182>
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*, *34*(4), 888-894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Kovacs, G., Herve, P., Barbera, J. A., Chaouat, A., Chemla, D., Condliffe, R., Garcia, G., Grünig, E., Howard, L., Humbert, M., Lau, E., Laveneziana, P., Lewis, G. D., Naeije, R., Peacock, A., Rosenkranz, S., Saggar, R., Ulrich, S., Vizza, D., . . . Olschewski, H. (2017). An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *European Respiratory Journal*, *50*(5), 1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>

- Kovacs, G., & Olschewski, H. (2021). The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe (Sheff)*, 17(3), 210076. <https://doi.org/10.1183/20734735.0076-2021>
- Kreienbrock, L. P., Iris; Ahrens, Wolfgang. (2012). *Epidemiologische Methoden* (5 ed.). Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2334-4>
- Kroidl, R. S., Stefan; Lehnigk, Burghart; Fritsch, Jürgen; Dumitrescu, Daniel; Greiwing, Andreas; Hager, Alfred; Hollmann, Wildor; Meyer, Katharina; Schomaker, Ralph; Trötschler, Hubert N. (2015). *Kursbuch Spiroergometrie* (3 ed.). Thieme Stuttgart. <https://doi.org/DOI: 10.1055/b-003-104201>
- Lang, I., Meyer, B. C., Ogo, T., Matsubara, H., Kurzyna, M., Ghofrani, H.-A., Mayer, E., & Brenot, P. (2017). Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143), 160119. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2016>
- Lang, I. M., Campean, I. A., Sadushi-Kolici, R., Badr-Eslam, R., Gerges, C., & Skoro-Sajer, N. (2021). Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine*, 42(1), 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.11.014>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015a). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015b). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Lange, T. J., Borst, M., Ewert, R., Halank, M., Klose, H., Leuchte, H., Meyer, F. J., Seyfarth, H. J., Skowasch, D., Wilkens, H., & Held, M. (2020). [Current Aspects of Definition and Diagnosis of Pulmonary Hypertension]. *Pneumologie*, 74(12), 847-863. <https://doi.org/10.1055/a-1199-1548> (Aktuelle Definition und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.)
- Laveneziana, P., Di Paolo, M., & Palange, P. (2021). The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *European Respiratory Review*, 30(159), 200187. <https://doi.org/10.1183/16000617.0187-2020>
- Lee, S. W., Park, M. C., Park, Y. B., & Lee, S. K. (2008). E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(3), 195-201. <https://doi.org/10.1177/0961203307087303>
- Lewczuk, J., Piszko, P., Jagas, J., Porada, A., Wójciak, S., Sobkowicz, B., & Wrabec, K. (2001). Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*, 119(3), 818-823. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.818>

- Lewis, G. D., Murphy, R. M., Shah, R. V., Pappagianopoulos, P. P., Malhotra, R., Bloch, K. D., Systrom, D. M., & Semigran, M. J. (2011). Pulmonary Vascular Response Patterns During Exercise in Left Ventricular Systolic Dysfunction Predict Exercise Capacity and Outcomes. *Circulation: Heart Failure*, 4(3), 276-285.
<https://doi.org/10.1161/circheartfailure.110.959437>
- López-Gude, M. J., Blanco, I., Benito-Arnáiz, V., Castellà, M., Escribano-Subías, P., Martín, C., Barberà, J. A., & Cortina-Romero, J. M. (2022). Pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the Spanish experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 11(2), 151-160.
<https://doi.org/10.21037/acs-2021-pte-18>
- Madani, M., Ogo, T., & Simonneau, G. (2017). The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *European Respiratory Review*, 26(146), 170105. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2017>
- Madden, B. P. (2015). A Practical Clinical Approach To The Diagnosis And Treatment Of Patients With Pulmonary Hypertension. *European Cardiology Review*, 10(2), 102.
<https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.102>
- Malhotra, R., Bakken, K., D'Elia, E., & Lewis, G. D. (2016). Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 4(8), 607-616.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.022>
- Maron, B. A., Abman, S. H., Elliott, C. G., Frantz, R. P., Hopper, R. K., Horn, E. M., Nicolls, M. R., Shlobin, O. A., Shah, S. J., Kovacs, G., Olschewski, H., & Rosenzweig, E. B. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis, Treatment, and Novel Advances. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(12), 1472-1487.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4317so>
- Maron, B. A., Hess, E., Maddox, T. M., Opatowsky, A. R., Tedford, R. J., Lahm, T., Joynt, K. E., Kass, D. J., Stephens, T., Stanislawski, M. A., Swenson, E. R., Goldstein, R. H., Leopold, J. A., Zamanian, R. T., Elwing, J. M., Plomondon, M. E., Grunwald, G. K., Barón, A. E., Rumsfeld, J. S., & Choudhary, G. (2016). Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*, 133(13), 1240-1248.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.020207>
- Mayer, E., Jenkins, D., Lindner, J., D'Armini, A., Kloek, J., Meyns, B., Ilkjaer, L. B., Klepetko, W., Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Simonneau, G., & Dartevelle, P. (2011). Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141(3), 702-710.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>
- McCabe, C., Deboeck, G., Harvey, I., Ross, R. M., Gopalan, D., Screaton, N., & Pepke-Zaba, J. (2013). Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res*, 132(6), 659-665. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.032>
- McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., Mathier, M. A., McGoon, M. D., Park, M. H., Rosenson, R. S., Rubin, L. J., Tapson, V. F., & Varga, J. (2009). ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 119(16), 2250-2294.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192230>
- Meyer, F., Borst, M., Buschmann, H. C., Claussen, M., Dumitrescu, D., Ewert, R., Friedmann-Bette, B., Gläser, S., Glöckl, R., Haring, K., Lehnigk, B., Ochmann, U.,

- Preisser, A., Sorichter, S., Westhoff, M., & Worth, H. (2018). Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie*, 72(10), 687-731. <https://doi.org/10.1055/a-0637-8593>
- Mizoguchi, H., Ogawa, A., Munemasa, M., Mikouchi, H., Ito, H., & Matsubara, H. (2012). Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*, 5(6), 748-755. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
- Mueller-Mottet, S., Stricker, H., Domenighetti, G., Azzola, A., Geiser, T., Schwerzmann, M., Weilenmann, D., Schoch, O., Fellrath, J.-M., Rochat, T., Lador, F., Beghetti, M., Nicod, L., Aubert, J.-D., Popov, V., Speich, R., Keusch, S., Hasler, E., Huber, L. C., . . . Ulrich, S. (2015). Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration*, 89(2), 127-140. <https://doi.org/10.1159/000370125>
- Naeije, R., Vachiery, J. L., Yerly, P., & Vanderpool, R. (2013). The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *European Respiratory Journal*, 41(1), 217-223. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074312>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Olschewski, H., Hoeper, M., Borst, M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F. X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J., & Worth, H. (2006). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 60(12), 749-771. <https://doi.org/10.1055/s-2006-954981>
- Olschewski H, O. A. (2011). Pulmonale Hypertonie: Spezielle Krankheitsbilder. In *Pulmonale Hypertonie* (pp. S.65-86). UNI-MED-Verlag, Bremen.
- Olsson, K. M., Meyer, B., Hinrichs, J., Vogel-Claussen, J., Hoeper, M. M., & Cebotari, S. (2014). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 111(50), 856-862. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0856>
- Pietra, G. (1990). *The histopathology of primary pulmonary hypertension*. In: Fishman AP, editor. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal. Mechanisms, Management and the National Registry*. PA: University of Pennsylvania Press, Philadelphia.
- Radtke, T., Crook, S., Kaltsakas, G., Louvaris, Z., Berton, D., Urquhart, D. S., Kampouras, A., Rabinovich, R. A., Verges, S., Kontopidis, D., Boyd, J., Tonia, T., Langer, D., De Brandt, J., Goërtz, Y. M. J., Burtin, C., Spruit, M. A., Braeken, D. C. W., Dacha, S., . . . Hebestreit, H. (2019). ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review*, 28(154), 180101. <https://doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>
- Reesink, H. J., Surie, S., Kloek, J. J., Tan, H. L., Tepaske, R., Fedullo, P. F., & Bresser, P. (2010). Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(1), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.053>
- Rich, S. (1998, September 6–10, 1998). *Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998*, Evian, France.

- Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Koerner, S. K., & et al. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 107(2), 216-223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- Richter, M. J., Pader, P., Gall, H., Reichenberger, F., Seeger, W., Mayer, E., Guth, S., Kramm, T., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., & Voswinckel, R. (2017). The prognostic relevance of oxygen uptake in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Respir J*, 11(6), 682-690. <https://doi.org/10.1111/crj.12399>
- Rosenkranz, S., Behr, J., Ewert, R., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Halank, M., Hoeper, M. M., Leuchte, H. H., Olschewski, H., Schmeisser, A., Speich, R., Wilkens, H., & Opitz, C. F. (2011). [Right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(50), 2601-2616; quiz 2617-2620. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1292858> (Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie.)
- Rosenkranz, S., Diller, G.-P., Dumitrescu, D., Ewert, R., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Halank, M., Held, M., Kaemmerer, H., Klose, H., Kovacs, G., Konstantinides, S., Lang, I. M., Lange, T. J., Leuchte, H., Mayer, E., Olschewski, A., Olschewski, H., Olsson, K. M., . . . Hoeper, M. M. (2019). Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 144(19), 1367-1372. <https://doi.org/10.1055/a-0918-3772>
- Rosenkranz, S., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., Opitz, C., & Hoeper, M. (2016). [Pulmonary Hypertension: Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 141(24), 1778-1782. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117785> (Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus-Konferenz 2016.)
- Rosenkranz S., B. S., Grünig E., Klose H., Opitz C., Hoeper MM. (2016). Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Kardiologie*, 10, 211–221.
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(7), 685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
- Scheidl, S. J., Englisch, C., Kovacs, G., Reichenberger, F., Schulz, R., Breithacker, A., Ghofrani, H. A., Seeger, W., & Olschewski, H. (2012). Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J*, 39(1), 119-124. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109710>
- Simonneau G, D. M., Lang I et al. (2013). *Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus non-operated patients*. *Am J Respir Crit Care Med*,
- Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S., & Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), S5-S12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>
- Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

- Sista, A. K., Miller, L. E., Kahn, S. R., & Kline, J. A. (2017). Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. *Vascular Medicine*, 22(1), 37-43. <https://doi.org/10.1177/1358863x16670250>
- Stamm, A., Saxer, S., Lichtblau, M., Hasler, E. D., Jordan, S., Huber, L. C., Bloch, K. E., Distler, O., & Ulrich, S. (2016). Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *European Respiratory Journal*, 48(6), 1658-1667. <https://doi.org/10.1183/13993003.00990-2016>
- Sugimura, K., Fukumoto, Y., Satoh, K., Nochioka, K., Miura, Y., Aoki, T., Tatebe, S., Miyamichi-Yamamoto, S., & Shimokawa, H. (2012). Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal*, 76(2), 485-488. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1217>
- Suntharalingam, J., Hughes, R. J., Goldsmith, K., Doughty, N., George, P., Toshner, M., Sheares, K. K., & Pepke-Zaba, J. (2007). Acute haemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Vascul Pharmacol*, 46(6), 449-455. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.01.008>
- Taboada, D., Pepke-Zaba, J., Jenkins, D. P., Berman, M., Treacy, C. M., Cannon, J. E., Toshner, M., Dunning, J. J., Ng, C., Tsui, S. S., & Sheares, K. K. (2014). Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1635-1645. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050114>
- Tromeur, C., Jaïs, X., Mercier, O., Couturaud, F., Montani, D., Savale, L., Jevnikar, M., Weatherald, J., Sitbon, O., Parent, F., Fabre, D., Mussot, S., Dartevelle, P., Humbert, M., Simonneau, G., & Fadel, E. (2018). Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLOS ONE*, 13(6), e0198198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198198>
- Tunariu, N., Gibbs, S. J., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., & Al-Nahhas, A. (2007). Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 48(5), 680-684. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
- Valerio, C. J., Schreiber, B. E., Handler, C. E., Denton, C. P., & Coghlan, J. G. (2013). Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis: Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension. *Arthritis & Rheumatism*, 65(4), 1074-1084. <https://doi.org/10.1002/art.37838>
- Valerio, L., Mavromanoli, A. C., Barco, S., Abele, C., Becker, D., Bruch, L., Ewert, R., Faehling, M., Fistera, D., Gerhardt, F., Ghofrani, H. A., Grgic, A., Grünig, E., Halank, M., Held, M., Hobohm, L., Hoepfer, M. M., Klok, F. A., Lankeit, M., . . . Rosenkranz, S. (2022). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J*, 43(36), 3387-3398. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206>
- Van Kan, C., Van Der Plas, M. N., Reesink, H. J., Van Steenwijk, R. P., Kloek, J. J., Tepaske, R., Bonta, P. I., & Bresser, P. (2016). Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(3), 763-771. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.05.058>

- Vazquez, Z. G. S., & Klinger, J. R. (2020). Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, 198(4), 581-596. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00375-w>
- Wensel, R., Francis, D. P., Meyer, F. J., Opitz, C. F., Bruch, L., Halank, M., Winkler, J., Seyfarth, H. J., Gläser, S., Blumberg, F., Obst, A., Dandel, M., Hetzer, R., & Ewert, R. (2013). Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 167(4), 1193-1198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.135>
- Wensel, R., Opitz, C. F., Anker, S. D., Winkler, J. R., HöFfken, G., Kleber, F. X., Sharma, R., Hummel, M., Hetzer, R., & Ewert, R. (2002). Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 106(3), 319-324. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a>
- Wiedenroth, C. B., Liebetrau, C., Breithecker, A., Guth, S., Lautze, H.-J. F., Ortmann, E., Arlt, M., Krombach, G. A., Bandorski, D., Hamm, C. W., Möllmann, H., & Mayer, E. (2016). Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(5), 591-596. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.030>
- Wilkins, H., Konstantinides, S., Lang, I. M., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Grgic, A., Grohe, C., Guth, S., Held, M., Hinrichs, J. B., Hoepfer, M. M., Klepetko, W., Kramm, T., Kruger, U., Lankeit, M., Meyer, B. C., Olsson, K. M., Schafers, H. J., . . . Mayer, E. (2018). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 272S, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
- Zeder, K., Banfi, C., Steinrisser-Allex, G., Maron, B. A., Humbert, M., Lewis, G. D., Berghold, A., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2022). Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Diese Arbeit war Teil eines gemeinsamen Projektes mit dem Titel *“Prognostic Relevance of Cardiopulmonary Exercise Testing for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Kurztitel: Prognostic role of CPET for patients with CTEPH.”*. Die gemeinsamen Daten wurden mittlerweile zur Veröffentlichung eingereicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralf Ewert für sein Vertrauen und die Vergabe des Themas an mich, für die stetige Begleitung bei der Akquisition und Auswertung der klinischen Daten, der Korrekturen des Manuskripts und seine stets freundliche, geduldige und ermutigende Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Seyfarth, Universitätsklinikum Leipzig, Bereich Pneumologie, danke ich für die Möglichkeit der Akquisition der klinischen Daten zur pulmonalen Hypertonie.

Herrn Dr. med. Jörg Winkler danke ich für die Möglichkeit der Akquisition der klinischen Daten seiner Praxis zur pulmonalen Hypertonie.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. med. Anne Obst und Herrn Dr. rer. med. Till Ittermann, Universitätsklinikum Greifswald für die Supervision der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Hubert Wirtz, Universitätsklinikum Leipzig, Bereich Pneumologie, für die sehr fundierte und differenzierte klinische Ausbildung und akademische Lehre, die mir diese Promotion ermöglicht hat.

Herzlich danken möchte ich meinem Vater, Prof. Dr. med. Gerhard Hoheisel, für die stetige Ermutigung.