Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Tobias Lange
Innere Medizin (Pneumologie)

Einfluss unterschiedlicher Therapieverfahren der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marten Engelke

2026

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Tobias Lange
Innere Medizin (Pneumologie)

Einfluss unterschiedlicher Therapieverfahren der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marten Engelke

2026

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Tobias Lange
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Ried
Tag der mündlichen Prüfung:	27. Oktober 2026

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 5
1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie – Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptome 5
1.2 CTEPH – Therapie 6
1.3 CTEPH in der Spiroergometrie 8
1.4 Fragestellung 8
2 Material und Methoden 9
2.1 Studiendesign 9
2.1.1 Studientyp 9
2.1.2 Aufbau der Studie und Datenerfassung 9
2.1.3 Spiroergometrie-Protokolle 16
2.2 Statistische Auswertung und Textverarbeitung 17
3 Ergebnisse 18
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs 18
3.2 PEA-Gruppe 18
3.3 MED-Gruppe 19
3.4 BPA-Gruppe 20
3.5 Vergleiche zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe 29
4 Diskussion 38
4.1 Spiroergometrieparameter bei CTEPH-Diagnose 38
4.2 Veränderung der Spiroergometrieparameter unter Therapie 39
4.2.1 Gesamtgruppe 39
4.2.2 PEA-Gruppe 40
4.2.3 MED-Gruppe 42
4.2.4 BPA-Gruppe 43
4.3 Vergleich der Änderungen der Spiroergometrieparameter zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe 44
4.3.1 Peak VO2, Wattleistung und O2-Puls 44
4.3.2 VE/VCO2-Slope 46
4.3.3 PaETCO2 und AaDO2 47
4.4 Limitationen 48

4.5 Schlussfolgerungen 49
5 Zusammenfassung 50
6 Abbildungsverzeichnis 53
7 Tabellenverzeichnis 54
8 Abkürzungsverzeichnis 55
9 Literaturverzeichnis 57
10 Danksagung
11 Lebenslauf
12 Erklärung

1 Einleitung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie – Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptome

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine präkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie (PH) und wird in Gruppe 4 der klinischen Klassifikation der PH eingeteilt (1).

Die Inzidenz der CTEPH bei Erwachsenen liegt zwischen 3,1 und 6,0 Patienten pro einer Million und pro Jahr und die Prävalenz reicht von 25,8 bis 38,4 Patienten pro einer Million (2). Das mittlere Alter der erwachsenen Patienten liegt bei 58 bis 73 Jahren und der Anteil an Frauen liegt bei 37 bis 70 % (2). Nach einer akuten Lungenembolie liegt die geschätzte kumulative Inzidenz über 2 Jahre bei 2,3 % (3).

Pathophysiologisch ist die CTEPH durch pulmonalarterielle Obstruktionen durch unaufgelöste, fibrotisch umgebaute Blutgerinnsel als seltene Komplikation einer akuten Lungenembolie und durch eine sekundäre Mikrovaskulopathie gekennzeichnet, was zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands (pulmonary vascular resistance, PVR) und fortschreitender Rechtsherzinsuffizienz führt (4). Es wird angenommen, dass mikrovaskuläre Läsionen in nicht obstruierten Gefäßen durch einen erhöhten Fluss, einen erhöhten Druck sowie vermehrte Scherkräfte infolge einer Umverteilung des Blutflusses von obstruierten Gefäßen in nicht obstruierte Gefäße bedingt sind (5). Auch in obstruierten Gefäßen können mikrovaskuläre Läsionen entstehen, bei denen angenommen wird, dass sie durch Anastomosen von hypertrophierten Bronchialarterien und hypertrophierten Vasa vasorum des Hochdrucksystems mit präkapillären Pulmonalarterien sowie postkapillären Pulmonalvenen des Niederdrucksystems entstehen (6).

Nach den 2022 ESC/ERS Leitlinien (1) wird die Diagnose CTEPH gestellt, wenn ein symptomatischer Patient nach mindestens dreimonatiger therapeutischer Antikoagulation post-thromboembolische Obstruktionen der Pulmonalarterien in Kombination mit einer präkapillären PH in einer Rechtsherzkatheter (RHK) -Untersuchung aufweist. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung unserer Untersuchung galten noch die Diagnosekriterien der 2015 ESC/ERS Leitlinien (7), in denen als Grenzwerte für eine präkapilläre PH ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) ≤ 15 mmHg festgelegt sind, wohingegen in den 2022 ESC/ERS Leitlinien (1) eine präkapilläre PH durch einen mPAP > 20 mmHg, einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen PVR > 2 Wood-Einheiten definiert ist.

Bei symptomatischen Patienten mit mindestens dreimonatiger therapeutischer Antikoagulation, deren Symptome auf post-thromboembolische pulmonalarterielle Obstruktionen zurückzuführen sind, bei denen sich im RHK jedoch keine PH zeigt und somit die Kriterien der CTEPH nicht erfüllt sind, kann die Diagnose chronisch thromboembolische Lungengefäßerkrankung (chronic thromboembolic pulmonary disease, CTEPD) ohne PH gestellt werden (1).

Obstruktionen der pulmonalen Gefäße mit einem verminderten kapillären Gefäßbett und erhöhtem mPAP sowie erhöhtem PVR führen zu einem Ventilations-Perfusions (V/Q) -Missverhältnis mit gestörtem pulmonalem Gasaustausch und zur Herzinsuffizienz infolge einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast mit einer erniedrigten linksventrikulären Füllung (8). Dies erklärt die Belastungsdyspnoe (8), die das Leitsymptom der CTEPH ist (9). Zu Beginn der Erkrankung kann die klinische Untersuchung unauffällig sein, jedoch treten im Verlauf der Erkrankung Symptome einer Rechtsherzbelastung bis hin zur chronischen Rechtsherzinsuffizienz auf (9). Hierzu gehören Erschöpfung, Ödeme, Schwindel und Synkopen sowie thorakale Schmerzen (9).

1.2 CTEPH – Therapie

Zusätzlich zu einer lebenslangen therapeutischen Antikoagulation gibt es als Therapieoptionen die pulmonale Endarteriektomie (PEA), die pulmonale Ballonangioplastie (balloon pulmonary angioplasty, BPA) und die medikamentöse

Therapie sowie eine Kombination dieser Verfahren (1). Für die Therapieentscheidung sollte eine Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus einem Spezialisten für PH, einem Chirurgen, einem Interventionalisten und einem Radiologen, erfolgen (10).

Für Patienten, die als operabel beurteilt werden, ist die PEA die Therapieoption der Wahl (1,4). Die Beurteilung der Operabilität hängt von der Lokalisation der pulmonalarteriellen Obstruktionen, der Korrelation zwischen dem Ausmaß der Obstruktionen und der Ausprägung der pulmonalen Hämodynamik, den Komorbiditäten und der Erfahrung des behandelnden Teams ab (1). Das Ziel der PEA ist die komplette Entfernung von pulmonalarteriellen Obstruktionen bis auf distale Segment- und Subsegmentebene in mehreren Phasen von Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (1).

Für inoperable Patienten und Patienten mit residueller/rezidivierender PH nach PEA kommen eine medikamentöse Therapie und/oder eine BPA in Frage (1), wobei die BPA in den letzten Jahren an Stellenwert zugenommen hat (11).

Die medikamentöse Therapie zur Behandlung der CTEPH wirkt durch Vasodilatation kleiner Pulmonalgefäße und adressiert auch die sekundäre Mikrovaskulopathie (1). Hierfür zugelassene Medikamente sind Riociguat per os und Treprostinil subkutan (1). Riociguat stimuliert unabhängig von Stickstoffmonoxid die lösliche Guanylatcyclase direkt und erhöht die Sensitivität dieser für niedrige Stickstoffmonoxid-Spiegel (12). In einer 2013 publizierten Phase-III-Studie verbesserte Riociguat nach 16-wöchiger Therapie signifikant die Leistungsfähigkeit und den PVR von Patienten mit inoperabler CTEPH oder residueller/rezidivierender PH nach PEA (13). Treprostinil ist ein stabiles Analogon des Prostacyclins (14). Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit inoperabler CTEPH oder residueller/rezidivierender PH nach PEA nach 24-wöchiger Therapie mit subkutanem Treprostinil zeigte eine 2019 publizierte Phase-III-Studie (15). Off-label (4) werden auch spezifische Medikamente für die Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie aus der Gruppe der Phosphodiesterase-5-Hemmer, aus der Gruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und aus der Gruppe der Prostacyclin-Analoga zur Therapie der CTEPH eingesetzt (16).

Mit der BPA, einem interventionellen Verfahren, sind distale pulmonalarterielle Obstruktionen von distaler Segmentebene bis distaler Subsegmentebene zugänglich (1). Die BPA wird in mehreren Sitzungen durchgeführt, in denen jeweils eine limitierte Anzahl an Gefäßen therapiert wird, indem ein Ballon mittels Katheter in dem

fibrotischen Material platziert wird, aufgeblasen wird und somit das fibrotische Material an die Gefäßwand gedrückt wird (1).

1.3 CTEPH in der Spiroergometrie

Belastungsinduzierte Symptome, insbesondere Dyspnoe, können mit einer Spiroergometrie analysiert werden (17). Die Spiroergometrie, ein Belastungstoleranztest, umfasst während steigender Belastung bis zur symptombegrenzten maximalen (max.) Belastung auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer die Messung des respiratorischen Gasaustausches, das Schreiben eines Elektrokardiogramms sowie die Messung von Blutdruck, pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung (SpO2) und Puls (17). Außerdem können zur weiteren Untersuchung des Gasaustausches arterielle oder arterialisierte kapilläre Blutproben entnommen werden (17). Die Spiroergometrie bildet das Zusammenwirken von Atmung, Herzkreislaufsystem, muskuloskelettalem System, neuropsychologischem System und hämatopoetischem System unter Belastung ab und lässt das objektive Erfassen der Leistungsfähigkeit und einer Beeinträchtigung dieser zu (17).

Das V/Q-Missverhältnis mit abnormem pulmonalem Gasaustausch und die Rechtsherzinsuffizienz führen zu typischen Veränderungen in der Spiroergometrie (8). Zu den charakteristischen Veränderungen gehören eine erniedrigte Leistungsfähigkeit (in Watt) (17), eine erniedrigte Peak-Sauerstoffaufnahme (oxygen consumption, VO2), ein erniedrigter Sauerstoffpuls (O2-Puls), eine erhöhte Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung (ventilation to carbon dioxide production slope, VE/VCO2-Slope), eine erhöhte alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO2) (8,17) und eine erhöhte arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz (PaETCO2) (8).

1.4 Fragestellung

Die rekanalisierenden Eingriffe PEA und BPA sowie die lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie stellen unterschiedliche pathophysiologische Therapieansätze dar, sodass mit unterschiedlicher Wirkung auf das V/Q-Missverhältnis und die Ausprägung der Herzinsuffizienz zu rechnen ist. Es wird daher

erwartet, dass sich die verschiedenen Therapieansätze in der Spiroergometrie systematisch unterschiedlich abbilden und zu unterschiedlichen Änderungen der Leistungsfähigkeit führen.
In der Literatur gibt es nur wenige Untersuchungen, die die Therapieeffekte der verschiedenen Therapieansätze mittels Spiroergometrie auswerten.
Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der unterschiedlichen Therapieverfahren der CTEPH auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studientyp

Für diese retrospektive Studie wurden im Universitätsklinikum Regensburg (UKR) vorstellig gewesene Patienten mit der gesicherten Diagnose CTEPH und mit Erstdiagnosedatum (ED) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 28.03.2022 untersucht. Da es sich um eine retrospektive Analyse von Daten des UKR und Daten aus externen Häusern, die aus den Patientenakten des UKR stammten, handelte sowie auf Daten aus der Datenbank für Patienten mit präkapillärer PH am UKR, für die es bereits den Ethikantrag Nr. 08/090 gab, zurückgegriffen wurde und die Daten für die Auswertung anonymisiert wurden, konnte auf eine Beurteilung des Projektes durch die Ethikkommission verzichtet werden.

2.1.2 Aufbau der Studie und Datenerfassung

Es wurde eine digitale Abfrage unter Verwendung des ICD-10-Diagnoseschlüssels I27.20 für den Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 28.03.2022 im UKR durchgeführt. Sowohl ambulant als auch stationär behandelte Patienten wurden einbezogen. Die Abfrage ergab 262 Patienten. Das Ergebnis der Abfrage wurde mit der Datenbank für Patienten mit präkapillärer PH am UKR abgeglichen. Aus der Datenbank ergaben sich

41 zusätzliche Patienten im entsprechenden Untersuchungszeitraum. Außerdem wurden 2 weitere Patienten in der Spezialambulanz für PH des UKR identifiziert. Insgesamt ergab sich ein Stichprobenumfang von 305 Patienten.
Die 305 Patienten wurden hinsichtlich des Vorliegens der Diagnose CTEPH mit ED im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 28.03.2022 überprüft. Aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen wurden 112 Patienten mit dem Verdacht auf CTEPH, welcher nicht bestätigt werden konnte, 8 Patienten mit der Diagnose CTEPD ohne PH, 7 Patienten mit der Diagnose CTEPH und ED vor dem 01.01.2005, 1 Patient mit der Diagnose CTEPH und ED nach dem 28.03.2022 und 1 Patient mit der Diagnose CTEPH, zu dem keine Befunde und kein ED vorlagen. Somit konnten 176 Patienten mit der Diagnose CTEPH und ED im entsprechenden Untersuchungszeitraum im UKR identifiziert werden (siehe Abbildung 1).

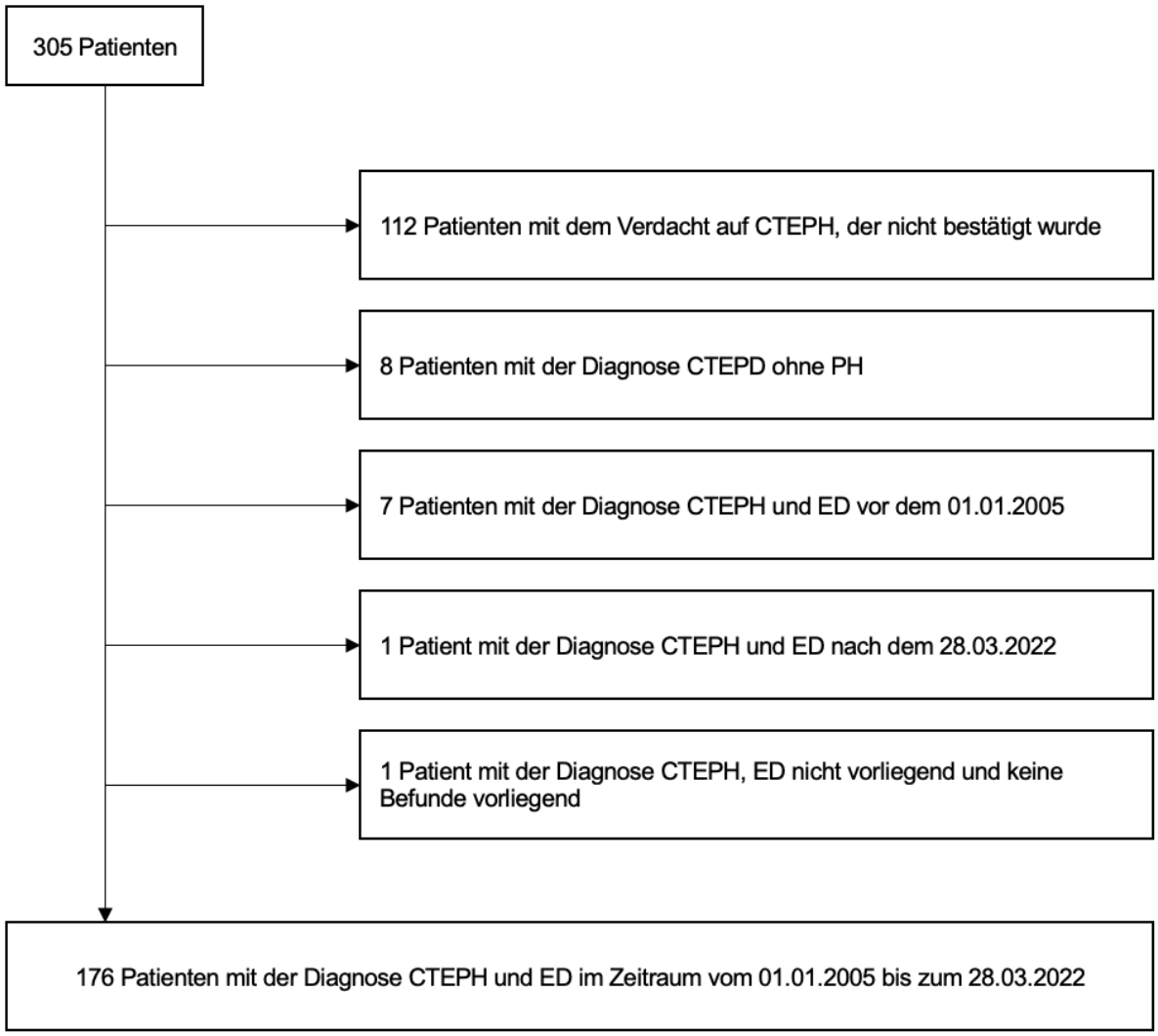


Abbildung 1 Identifizierung der Patienten mit der Diagnose CTEPH und ED im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 28.03.2022

CTEPD = chronic thromboembolic pulmonary disease, chronisch thromboembolische Lungengefäßerkrankung; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ED = Erstdiagnosedatum; PH = pulmonale Hypertonie

Der Therapieverlauf der 176 Patienten wurde erfasst. Es wurden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des ED sowie die hämodynamischen Parameter systolischer pulmonalarterieller Druck (systolic pulmonary arterial pressure, sPAP), diastolischer pulmonalarterieller Druck (diastolic pulmonary arterial pressure, dPAP), mPAP, PAWP, rechtsatrialer Druck (right atrial pressure, RAP), Herzzeitvolumen (HZV), PVR und gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO2) aus RHK-Untersuchungen vor Therapiebeginn erhoben. Vor Therapiebeginn sowie nach Therapiebeginn und jeder Änderung der Therapie wurden Größe, Gewicht, Weltgesundheitsorganisation-

Funktionsklasse (World Health Organization functional class, WHO-FC), 6-Minuten-Gehtest (6-minute walking distance, 6MWD), N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), die spirometrischen Parameter forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1), forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity, FVC), Tiffeneau-Index und Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid (single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCOSB), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO2) aus einer kapillären Blutgasanalyse sowie die in der Spiroergometrie gemessenen Parameter max. Leistung, Peak VO2, max. respiratorische Austauschrate (respiratory exchange ratio, RER) unter Belastung, Atemreserve (breathing reserve, BR) bei Abbruch, Vorliegen eines kardialen Limitationsmusters, O2-Puls bei max. Belastung, VE/VCO2-Slope, Nadir des Atemäquivalents für Kohlenstoffdioxid (ventilatory equivalent for carbon dioxide, EQCO2), AaDO2 am Ende der Belastung, PaETCO2 am Ende der Belastung, SpO2 vor Belastung, minimale (min.) SpO2 unter Belastung und systolischer Blutdruck (systolic blood pressure, sysBP) nach Belastung erfasst. Therapien und Untersuchungen bis zum 12.11.2022 wurden eingeschlossen.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurde eine Baseline erstellt, welche alle Patienten enthielt, die sich therapienaiv einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen hatten. Von 176 Patienten waren 76 Patienten aufgrund fehlender Baseline-Spiroergometrie nicht in der Baseline enthalten. Somit umfasste die Baseline 100 Patienten (siehe Abbildung 2).

Um den Einfluss einer Therapie auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie zu erfassen, wurden Patienten mit Spiroergometriepaaren, die aus Spiroergometrie vor und Spiroergometrie nach Therapiebeginn/-änderung bestanden, welche den Einfluss einer einzelnen Therapie abbildeten, identifiziert. 37 Patienten, die nicht therapiert wurden, 44 Patienten, die keiner spiroergometrischen Untersuchung unterzogen wurden, 41 Patienten mit nur einer durchgeführten Spiroergometrie und 7 Patienten mit Spiroergometriepaaren, welche den Therapieeffekt einer Kombination aus verschiedenen Therapiearten abbildeten, wurden ausgeschlossen. Somit ergaben sich 47 Patienten mit Spiroergometriepaaren, welche den Therapieeffekt einer einzelnen Therapie darstellten. Patienten, die nicht in der Baseline enthalten waren, da vor Therapiebeginn keine Spiroergometrie durchgeführt wurde, wurden, sofern im Therapieverlauf ein Spiroergometriepaar identifiziert wurde, das den Therapieeffekt einer einzelnen Therapie abbildete, in die

Auswertung aufgenommen. Dies war unter den 47 Patienten für 1 Patienten der Fall. Da die 47 Patienten teils mehrere einzelne bzw. sequenzielle Therapieansätze mit dazugehörigen Spiroergometrien durchlaufen hatten, ergaben sich 56 Spiroergometriepaare, bei denen eine Beurteilung der Effekte einzelner Therapien möglich war (siehe Abbildung 2).

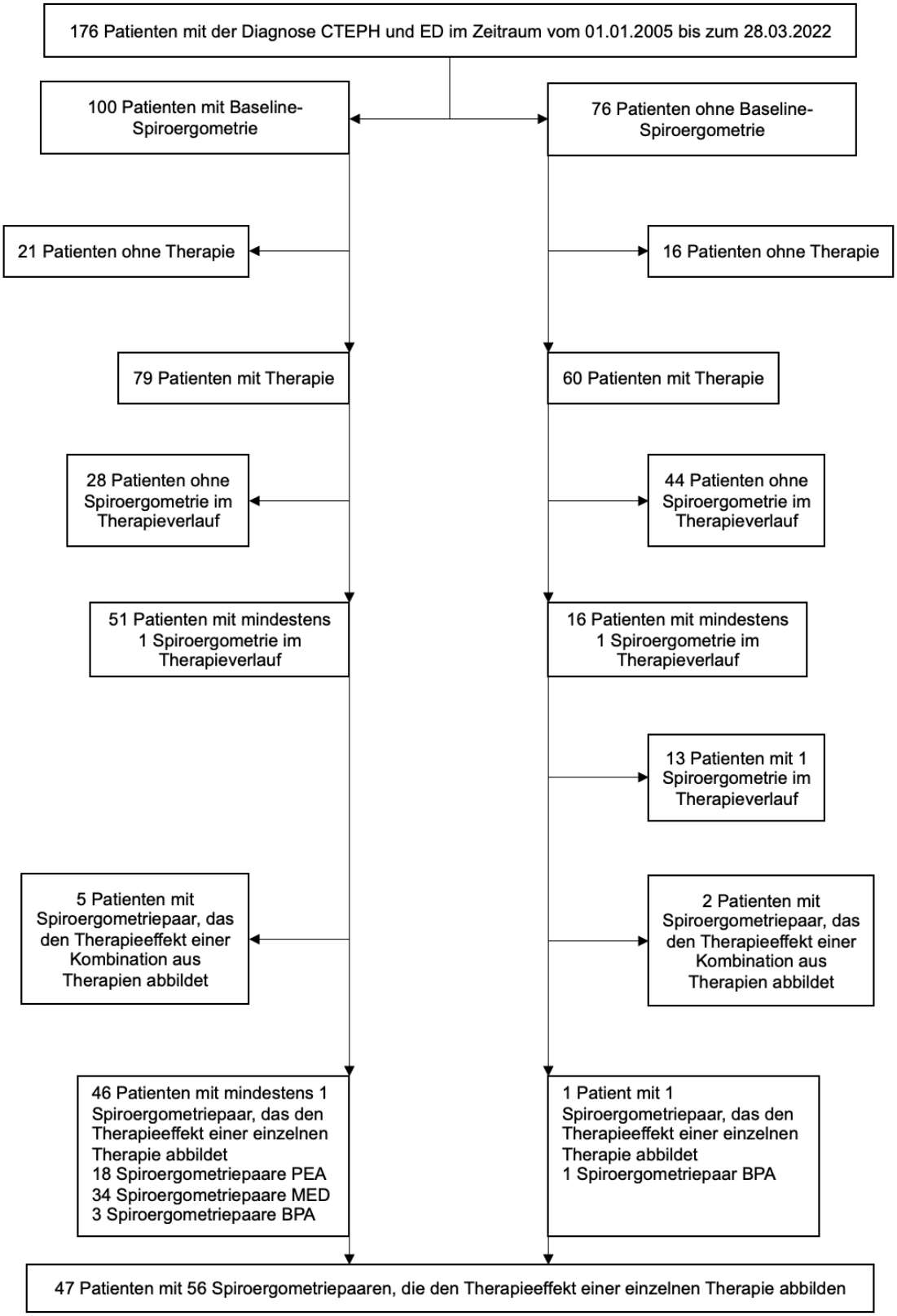


Abbildung 2 Identifizierung der Patienten mit mindestens einem Spiroergometriepaar, das den Therapieeffekt einer einzelnen Therapie abbildet

BPA = balloon pulmonary angioplasty, pulmonale Ballonangioplastie; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ED = Erstdiagnosedatum; MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie

Die Spiroergometriepaare wurden in die drei Gruppen PEA-Gruppe, BPA-Gruppe und medikamentöse Therapie Gruppe (MED-Gruppe) eingeteilt, um den Einfluss der unterschiedlichen Therapieansätze der CTEPH auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie differenziert zu analysieren. Die PEA-Gruppe enthielt 18 Spiroergometriepaare, darunter 1 Patienten unter kontinuierlicher Sildenafiltherapie zum Zeitpunkt der Spiroergometrie vor und zum Zeitpunkt der Spiroergometrie nach PEA. Die BPA-Gruppe enthielt 4 Spiroergometriepaare (1 Patient mit Sildenafil-, 3 Patienten mit Riociguat-Hintergrundtherapie). Die MED-Gruppe enthielt 34 Spiroergometriepaare. Von diesen wurden 2 Patienten mit Bosentan, 11 Patienten mit Sildenafil und 21 Patienten mit Riociguat behandelt. 3 mit Riociguat behandelte Patienten hatten in der Vorgeschichte bereits eine PEA (siehe Abbildung 3).

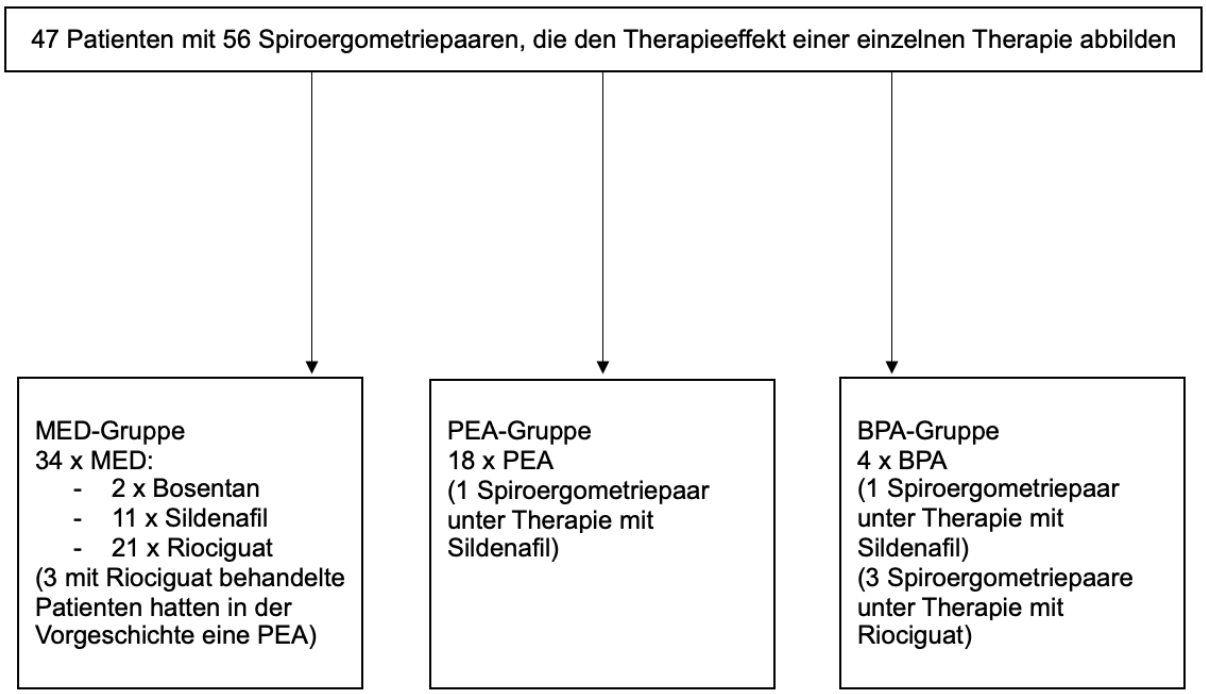


Abbildung 3 Aufteilung der Spiroergometriepaare in die PEA-, die BPA- und die MED-Gruppe
BPA = balloon pulmonary angioplasty, pulmonale Ballonangioplastie; MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie

2.1.3 Spiroergometrie-Protokolle

Es wurden Spiroergometrien mit unterschiedlichen Belastungsprotokollen, die im UKR oder in externen Häusern durchgeführt wurden, eingeschlossen. Die Baseline, die PEA-, die MED- und die BPA-Gruppe enthielten zusammen 159 durchgeführte spiroergometrische Untersuchungen. 141 Spiroergometrien wurden mit einem Fahrradergometer durchgeführt. Hiervon wurden 137 Untersuchungen in sitzender Position mit einem Rampenprotokoll durchgeführt. 1 Spiroergometrie erfolgte in sitzender Position mit einem Stufenprotokoll. 1 Spiroergometrie erfolgte in liegender Position mit einem Rampenprotokoll. In 2 Fällen war die Position auf dem Fahrradergometer nicht angegeben, wobei 1 Untersuchung mit einem Rampenprotokoll und 1 Untersuchung mit einem Stufenprotokoll erfolgte. 13 Spiroergometrien wurden mit einem Laufbandergometer durchgeführt. Hiervon erfolgten 10 Untersuchungen mit einem modifizierten Naughton Protokoll. 3 Untersuchungen wurden mit einem Rampenprotokoll durchgeführt. Zu 5 Spiroergometrien gab es keine Angaben zum Ergometer und zum Protokoll.

In der PEA-Gruppe bestanden 15 Spiroergometriepaare aus Spiroergometrien mit Fahrradergometer-Protokollen und 1 Spiroergometriepaar aus Spiroergometrien mit Laufbandergometer-Protokollen. 1 Spiroergometriepaar bestand aus einer Spiroergometrie mit einem Fahrradergometer-Protokoll und einer Spiroergometrie mit einem Laufbandergometer-Protokoll (Laufbandergometer-Protokoll vor PEA, Fahrradergometer-Protokoll nach PEA). Bei 1 Spiroergometriepaar war für eine Spiroergometrie die Belastungsmodalität nicht angegeben, die andere Spiroergometrie hatte ein Fahrradergometer-Protokoll.

In der MED-Gruppe bestanden 29 Spiroergometriepaare aus Spiroergometrien mit Fahrradergometer-Protokollen und 2 Spiroergometriepaare aus Spiroergometrien mit Laufbandergometer-Protokollen. 3 Spiroergometriepaare bestanden aus einer Spiroergometrie mit einem Fahrradergometer-Protokoll und einer Spiroergometrie mit einem Laufbandergometer-Protokoll (Laufbandergometer-Protokoll vor medikamentöser Therapie, Fahrradergometer-Protokoll unter medikamentöser Therapie).

In der BPA-Gruppe hatten alle Spiroergometrien ein Fahrradergometer-Protokoll.

Der Untersuchungsablauf folgte den jeweils etablierten Standards. Für alle Patienten umfasste die Untersuchung eine kapilläre Blutgasanalyse in Ruhe und zum Zeitpunkt der max. Belastung zur Berechnung der Parameter AaDO2 und PaETCO2. Alle

weiteren respiratorischen Parameter wurden pro Atemzug (breath-by-breath) erfasst und nach lokalen Standards gemittelt (in der Regel über 8 Atemzüge). Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich über ein Elektrokardiogramm abgeleitet, der Blutdruck wenigstens am Anfang und am Ende der Belastung nicht-invasiv bestimmt und die SpO2 kontinuierlich gemessen.

2.2 Statistische Auswertung und Textverarbeitung

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden keine KI-Technologien genutzt. Als Textverarbeitungsprogramm wurde Microsoft Word (Teil von Microsoft 365) genutzt und als Literaturverwaltungsprogramm wurde Zotero (Corporation for Digital Scholarship) verwendet.

Mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Teil von Microsoft 365) wurden die erhobenen Daten tabellarisch erfasst. Anschließend wurden die erhobenen Daten zur Auswertung in das Statistikprogramm SPSS Statistics 29 (IBM Corporation) importiert. Unplausible Werte wurden entfernt. Für die Darstellung der Baseline, der PEA- und der MED-Gruppe wurden für metrische Variablen das arithmetische Mittel mit Standardabweichung oder der Median mit Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) sowie Minimum (Min.) und Maximum (Max.) bestimmt. Für die ordinalskalierte Variable WHO-FC und die nominalskalierten Variablen wurden die Häufigkeiten mit gültigen Prozenten der einzelnen Ausprägungen angegeben. Außerdem wurden für die PEA- und für die MED-Gruppe die Differenzen nachher-vorher für metrische Variablen als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung oder als Median mit IQR sowie Min. und Max. dargestellt. Zur Darstellung der BPA-Gruppe wurden die einzelnen Messwerte sowie für metrische Variablen die Differenzen nachher-vorher angegeben und aufgrund der geringen Anzahl auf statistische Berechnungen verzichtet.

Für Vorher-nachher Vergleiche innerhalb der PEA- und innerhalb der MED-Gruppe wurde der t-Test für abhängige Stichproben oder der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt. Für den Vorher-nachher Vergleich der nominalskalierten dichotomen Variable kardiales Limitationsmuster wurde der McNemar-Test durchgeführt. Vergleiche zwischen der PEA- und der MED-Gruppe wurden für die WHO-FC graphisch und für die max. Leistung (% Soll), die Peak VO2 (% Soll), den O2-Puls bei max. Belastung (% Soll), den VE/VCO2-Slope, den Nadir EQCO2, die AaDO2 am

Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung sowohl graphisch als auch mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Abbildungen für die graphischen Vergleiche wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 29 (IBM Corporation) erstellt. Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Es wurde zweiseitig getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Baseline-Charakteristika der 100 Patienten, die sich therapienaiv einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen hatten, sind in Tabelle 1 dargestellt. Das mediane Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt des ED lag bei 69,5 Jahren (IQR = 56,3-75,8). Der Anteil an Frauen lag bei 46 %. Mit 46,4 % wurden die meisten Patienten als WHO-FC 3 klassifiziert und die erreichte Strecke im 6MWD lag bei 368,3 ± 117,7 m. Hämodynamisch zeigte sich eine schwere präkapilläre PH mit einem mPAP von 39,6 ± 10,0 mmHg und einem PVR von 548,7 ± 256,4 dyn*s*cm^{-5}. Die DLCOSB lag im Mittel bei 61,6 ± 14,2 % Soll. In der Spiroergometrie zeigten sich eine max. Leistung von 72,5 ± 33,7 % Soll, eine Peak VO2 von 62,2 ± 18,6 % Soll sowie ein O2-Puls bei max. Belastung von 74,6 ± 22,5 % Soll. Der VE/VCO2-Slope lag bei 48,1 ± 10,9, der Nadir EQCO2 bei 43,8 ± 9,3, die AaDO2 am Ende der Belastung bei 46,6 ± 10,6 mmHg und die PaETCO2 am Ende der Belastung bei 10,9 ± 4,8 mmHg.

Zusammenfassend zeigte sich das typische klinische, hämodynamische und spiroergometrische Profil einer temporären CTEPH-Patientenkohorte.

3.2 PEA-Gruppe

Der mediane Zeitabstand zwischen den Spiroergometrien zu den Zeitpunkten prä- und post-PEA betrug 18,0 Monate (IQR = 13,3-22,0, Min. 9 Monate, Max. 68 Monate). Tabelle 2 zeigt die Untersuchungsergebnisse zu den Zeitpunkten prä- und post-PEA

sowie deren Differenzen. Die WHO-FC verbesserte sich signifikant (p= 0,001). Zum Zeitpunkt prä-PEA wurden mit 55,6 % die meisten Patienten als WHO-FC 3 klassifiziert und es gab keinen Patienten, der als WHO-FC 1 klassifiziert wurde. Zum Zeitpunkt post-PEA wurden mit 41,2 % die meisten Patienten als WHO-FC 2 klassifiziert und 29,4 % der Patienten wurden als WHO-FC 1 klassifiziert. Auch in der erreichten Strecke im 6MWD zeigte sich eine Verbesserung von 390,9 ± 95,6 m auf 426,2 ± 133,8 m, die jedoch statistisch nicht signifikant war (p = 0,283). Das NT-proBNP verringerte sich signifikant (p = 0,015) nach der PEA von 187,8 % des oberen Grenzwertes (IQR = 60,5-273,6) auf 60,9 % des oberen Grenzwertes (IQR = 33,2-136,1). Auch bei den spiroergometrischen Parametern zeigten sich nach der PEA Verbesserungen. Die max. Leistung, die Peak VO2 und der O2-Puls bei max. Belastung verbesserten sich signifikant (siehe Tabelle 2). Zum Zeitpunkt prä-PEA lag der VE/VCO2-Slope bei 47,7 ± 7,4 und zum Zeitpunkt post-PEA bei 35,7 ± 6,2 (p < 0,001). Diese Verbesserung zeigte sich auch in der Änderung des Nadirs EQCO2 (43,1 ± 6,4 vs. 34,0 ± 4,8, p < 0,001). Auch die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung zeigten signifikante Verbesserungen (siehe Tabelle 2).

3.3 MED-Gruppe

Der mediane Zeitabstand zwischen den Spiroergometrien vor der medikamentösen Therapie und unter der medikamentösen Therapie betrug 9,5 Monate (IQR = 6,0-22,3, Min. 2 Monate, Max. 97 Monate). Tabelle 3 zeigt die Untersuchungsergebnisse vor der medikamentösen Therapie und unter der medikamentösen Therapie sowie deren Differenzen. Die WHO-FC verbesserte sich signifikant (p < 0,001). Vor der medikamentösen Therapie wurden mit 46,9 % die meisten Patienten als WHO-FC 3 klassifiziert und unter der medikamentösen Therapie wurden mit 52,9 % die meisten Patienten als WHO-FC 2 klassifiziert. Die erreichte Strecke im 6MWD zeigte keine signifikante Veränderung (383,9 ± 93,5 m vs. 389,9 ± 88,6 m, p = 0,262). Das NT-proBNP verringerte sich unter der medikamentösen Therapie signifikant (p < 0,001) von 188,4 % des oberen Grenzwertes (IQR = 75,4-682,1) auf 145,7 % des oberen Grenzwertes (IQR = 64,5-314,9). In der Spiroergometrie zeigte sich eine leichte Verbesserung der max. Leistung von 75,3 ± 32,8 % Soll auf 79,6 ± 32,6 % Soll, die jedoch statistisch nicht signifikant war (p = 0,264). Es zeigten sich jedoch signifikante Verbesserungen der Peak VO2 (% Soll) sowie des O2-Pulses bei max. Belastung

(siehe Tabelle 3). Auch der VE/VCO2-Slope verbesserte sich unter der medikamentösen Therapie signifikant ($p < 0,001$) von 49,5 ± 11,4 auf 44,8 ± 8,3. Diese Verbesserung zeigte sich auch in der Änderung des Nadirs EQCO2 (44,5 ± 8,8 vs. 41,5 ± 6,8, $p = 0,024$). Die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung änderten sich hingegen nicht (jeweils 48,1 ± 8,9 mmHg vs. 48,6 ± 9,3 mmHg, $p = 0,791$; 10,2 ± 5,2 mmHg vs. 9,4 ± 2,6 mmHg, $p = 0,388$).

3.4 BPA-Gruppe

Der Zeitabstand zwischen den Spiroergometrien zu den Zeitpunkten prä- und post-BPA betrug 22-39 Monate. Tabelle 4 zeigt die Untersuchungsergebnisse zu den Zeitpunkten prä- und post-BPA sowie deren Differenzen. Bei allen 4 Patienten zeigte sich eine leichte bis deutliche Verbesserung der WHO-FC. 2 Patienten haben sich zu den Zeitpunkten prä- und post-BPA einem 6MWD unterzogen. Die erreichte Strecke im 6MWD verbesserte sich um 66 m und um 97 m. Bei 3 Patienten verringerte sich das NT-proBNP nach der BPA, wohingegen es bei 1 Patienten einen Anstieg von 198,5 % des oberen Grenzwertes auf 909,3 % des oberen Grenzwertes nach der BPA gab. Bei den spiroergometrischen Parametern max. Leistung, Peak VO2 und O2-Puls bei max. Belastung zeigten sich bei allen 4 Patienten nach der BPA Verbesserungen. Die max. Leistung verbesserte sich bei 3 Patienten um 7-8 % Soll und bei 1 Patienten deutlich um 38 % Soll. Die Peak VO2 verbesserte sich um 6-10 % Soll und der O2-Puls bei max. Belastung verbesserte sich bei 3 Patienten um 7-8 % Soll und bei 1 Patienten deutlich um 21 % Soll. Auch der VE/VCO2-Slope verbesserte sich bei allen 4 Patienten mit einer Abnahme um 5,0-16,4. Messwerte des Nadirs EQCO2 zu den Zeitpunkten prä- und post-BPA gab es von 3 Patienten. Es gab ähnlich zur Abnahme des VE/VCO2-Slopes eine Abnahme um 7,0-12,5. Die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung zeigten sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 1 Baseline

	N	Messwerte Baseline	Min.	Max.
Alter ED, Jahre, Median (IQR)	100	69,5 (56,3-75,8)	27	87
Geschlecht, n (gültige %)	100			
weiblich		46 (46)		
männlich		54 (54)		
Größe, cm	100	170,6 ± 8,5	151	190
Gewicht, kg	99	81,2 ± 16,2	54	146
WHO-FC, n (gültige %)	97			
1		0 (0)		
1-2		6 (6,2)		
2		20 (20,6)		
2-3		23 (23,7)		
3		45 (46,4)		
3-4		3 (3,1)		
4		0 (0)		
6MWD, m	73	368,3 ± 117,7	120	666
Hämodynamik (RHK)				
sPAP, mmHg	100	70,9 ± 17,8	39	118
dPAP, mmHg	99	23,9 ± 7,6	11	47
mPAP, mmHg	100	39,6 ± 10,0	25	69
PAWP, mmHg	96	8,5 ± 2,9	2	18
RAP, mmHg	98	5,4 ± 3,6	1	20
HZV, l/min	98	4,86 ± 1,27	2,11	8,37
PVR, dyn*s*cm^{-5}	99	548,7 ± 256,4	153	1276
SvO2, %	92	62,9 ± 6,9	42	79
Spirometrie				
FEV1, % Soll	98	87,0 ± 20,0	24,8	126,3
FVC, % Soll	98	88,9 ± 17,8	46,0	131,6
Tiffeneau-Index, %	97	77,3 ± 10,4	37,1	100,0
DLCOSB, % Soll	96	61,6 ± 14,2	20,9	90,0
Laborparameter				
pCO2, mmHg	95	33,6 ± 5,8	23,0	58,5
NT-proBNP, pg/ml, Median (IQR)	84	812,5 (231,3-2138,0)	19,0	9872,0
NT-proBNP, % Grenzwert, Median (IQR)	83	182,1 (72,4-534,0)	11,8	2828,7
Spiroergometrie				
max. Leistung, W	99	72,8 ± 41,5	11	348
max. Leistung, % Soll	95	72,5 ± 33,7	12	166
Peak VO2, ml/min	99	1037,5 ± 349,9	540	2468
Peak VO2, % Soll	97	62,2 ± 18,6	32	128
max. RER unter Belastung	96	1,02 ± 0,10	0,79	1,29
BR bei Abbruch, %	92	33,0 ± 14,8	-37	68
kardiales Limitationsmuster, n (gültige %)	94			
ja		77 (81,9)		
nein		17 (18,1)		
O2-Puls bei max. Belastung, ml/Herzschlag	95	8,4 ± 2,4	4,3	15,9
O2-Puls bei max. Belastung, % Soll	94	74,6 ± 22,5	35	132
VE/VCO2-Slope	93	48,1 ± 10,9	19,7	77,2
Nadir EQCO2	87	43,8 ± 9,3	19,0	66,5
AaDO2 Ende Belastung, mmHg	86	46,6 ± 10,6	20,2	66,4
PaETCO2 Ende Belastung, mmHg	86	10,9 ± 4,8	0,1	29,9
SpO2 vor Belastung, %, Median (IQR)	77	98,0 (96,5-99,0)	86	100
min. SpO2 unter Belastung, %, Median (IQR)	77	93,0 (89,0-95,0)	79	99
sysBP nach Belastung, mmHg	85	151,4 ± 27,5	79	222

Sofern nicht anders angegeben, werden Messwerte Baseline als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; BR = breathing reserve, Atemreserve; DLCOSB = single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid; dPAP = diastolic pulmonary arterial pressure, diastolischer pulmonalarterieller Druck; ED = Erstdiagnosedatum; EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; FEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1

Sekunde; FVC = forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; HZV = Herzzeitvolumen; IQR = interquartile range, Interquartilsabstand; Max. = Maximum; max. = maximal; Min. = Minimum; min. = minimal; mPAP = mean pulmonary arterial pressure, mittlerer pulmonalarterieller Druck; NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; O2-Puls = Sauerstoffpuls; PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck; pCO2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; PVR = pulmonary vascular resistance, pulmonalvaskulärer Widerstand; RAP = right atrial pressure, rechtsatrialer Druck; RER = respiratory exchange ratio, respiratorische Austauschrate; RHK = Rechtsherzkatheter; sPAP = systolic pulmonary arterial pressure, systolischer pulmonalarterieller Druck; SpO2 = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; SvO2 = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; sysBP = systolic blood pressure, systolischer Blutdruck; VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung; VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme; WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD = 6-minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

Tabelle 2 PEA-Gruppe

	N	Messwerte prä-PEA	Min.	Max.	N	Messwerte post-PEA	Min.	Max.	N	Differenzen*	Min.	Max.	p-Werte
WHO-FC, n (gültige %)	18				17								0,001
1		0 (0)				5 (29,4)							
1-2		2 (11,1)				2 (11,8)							
2		2 (11,1)				7 (41,2)							
2-3		4 (22,2)				2 (11,8)							
3		10 (55,6)				1 (5,9)							
3-4		0 (0)				0 (0)							
4		0 (0)				0 (0)							
6MWD, m	13	390,9 ± 95,6	174	540	17	426,2 ± 133,8	184	665	12	23,8 ± 73,2	-140	137	0,283
Spirometrie													
FEV1, % Soll	17	88,6 ± 18,7	57,6	126,3	18	89,3 ± 16,6	59,6	119,5	17	0,1 ± 9,5	-12,7	20,5	0,962
FVC, % Soll	17	90,4 ± 13,6	66,0	112,5	18	90,0 ± 12,4	67,1	108,6	17	-1,1 ± 13,9	-34,0	23,4	0,756
Tiffeneau-Index, %	17	77,5 ± 6,1	64,8	85,9	18	78,3 ± 6,5	68,4	88,6	17	1,0 ± 6,5	-9,4	22,6	0,557
DLCOSB, % Soll	16	60,2 ± 10,0	46,0	83,1	18	59,1 ± 11,6	30,6	75,4	16	-0,4 ± 9,3	-19,4	16,2	0,880
Laborparameter													
pCO2, mmHg	18	33,4 ± 3,8	26,0	40,3	18	34,4 ± 4,8	25,5	44,3	18	1,0 ± 4,6	-9,4	10,1	0,378
NT-proBNP, pg/ml, Median (IQR)	16	475,6 (240,3-1835,5)	62,4	3079,0	18	236,3 (137,1-976,0)	24,0	2885,0	16	-231,5 (-1061,4-83,5)	-1729,8	856,0	0,079
NT-proBNP, % Grenzwert, Median (IQR)	16	187,8 (60,5-273,6)	11,8	882,2	18	60,9 (33,2-136,1)	19,4	573,1	16	-88,1 (-230,3-5,2)	-657,7	97,2	0,015
Spiroergometrie													
max. Leistung, W	18	72,5 ± 29,4	34	122	18	93,6 ± 42,9	40	183	18	21,1 ± 26,4	-22	99	0,003
max. Leistung, % Soll	18	72,9 ± 24,4	28	136	18	96,9 ± 29,8	38	136	18	24,0 ± 21,2	-9	64	< 0,001
Peak VO2, ml/min	18	1086,7 ± 333,5	638	1733	18	1325,3 ± 438,4	514	2046	18	238,6 ± 298,9	-524	729	0,004
Peak VO2, % Soll	18	64,2 ± 10,1	47	86	18	81,3 ± 20,4	28	113	18	17,2 ± 17,2	-19	51	< 0,001
max. RER unter Belastung	18	0,98 ± 0,11	0,80	1,24	18	1,04 ± 0,08	0,90	1,20	18	0,06 ± 0,10	-0,08	0,26	0,016
BR bei Abbruch, %	18	31,8 ± 11,0	15	52	17	33,5 ± 17,4	3	69	17	1,2 ± 19,9	-33	37	0,810
kardiales Limitationsmuster, n (gültige %)	18				17								0,625
ja		14 (77,8)				11 (64,7)							
nein		4 (22,2)				6 (35,3)							
O2-Puls bei max. Belastung, ml/Herzschlag	18	8,7 ± 2,5	4,7	13,7	18	10,1 ± 3,3	3,3	17,2	18	1,5 ± 2,2	-4,2	4,8	0,011
O2-Puls bei max. Belastung, % Soll	18	77,6 ± 20,4	53	131	18	93,8 ± 28,3	30	128	18	16,2 ± 21,6	-23	65	0,005
VE/VCO2-Slope	18	47,7 ± 7,4	34,7	60,7	17	35,7 ± 6,2	27,6	47,1	17	-12,1 ± 5,4	-19,2	-2,7	< 0,001
Nadir EQCO2	16	43,1 ± 6,4	34,0	52,5	17	34,0 ± 4,8	27,5	45,0	16	-9,7 ± 4,5	-15,0	-1,0	< 0,001
AaDO2 Ende Belastung, mmHg	17	45,0 ± 7,9	29,6	58,2	17	40,6 ± 6,0	32,0	53,7	16	-4,9 ± 7,3	-17,1	8,6	0,016
PaETCO2 Ende Belastung, mmHg	17	10,8 ± 3,9	0,1	17,7	17	6,1 ± 3,3	-0,7	11,8	16	-4,4 ± 5,5	-13,9	9,0	0,006
SpO2 vor Belastung, %, Median (IQR)	15	99,0 (97,0-99,0)	92	100	17	99,0 (98,0-100,0)	93	100	15	1,0 (0,0-2,0)	-4	7	0,192
min. SpO2 unter Belastung, %, Median (IQR)	14	92,5 (86,8-94,5)	83	97	17	94,0 (91,0-97,5)	88	99	14	2,5 (1,0-5,0)	-1	7	0,003
sysBP nach Belastung, mmHg	15	161,7 ± 30,7	106	222	17	158,3 ± 29,1	113	205	14	-1,6 ± 41,6	-82	53	0,885

Sofern nicht anders angegeben, werden Messwerte prä-PEA, Messwerte post-PEA sowie Differenzen als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

** Für die Berechnung wurden von den Messwerten post-PEA die Messwerte prä-PEA subtrahiert.*

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; BR = breathing reserve, Atemreserve; DLCOSB = single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid; EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; FEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC = forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; IQR = interquartile range, Interquartilsabstand; Max. = Maximum; max. = maximal; Min. = Minimum; min. = minimal; NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; O2-Puls = Sauerstoffpuls; PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; pCO2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; PEA = pulmonale Endarteriektomie; RER = respiratory exchange ratio, respiratorische Austauschrate; SpO2 = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; sysBP = systolic blood pressure, systolischer Blutdruck; VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung; VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme; WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD = 6-minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

Tabelle 3 MED-Gruppe

	N	Messwerte prä-MED	Min.	Max.	N	Messwerte unter MED	Min.	Max.	N	Differenzen*	Min.	Max.	p-Werte
WHO-FC, n (gültige %)	32				34								< 0,001
1		0 (0)				2 (5,9)							
1-2		0 (0)				1 (2,9)							
2		8 (25,0)				18 (52,9)							
2-3		8 (25,0)				9 (26,5)							
3		15 (46,9)				4 (11,8)							
3-4		1 (3,1)				0 (0)							
4		0 (0)				0 (0)							
6MWD, m	27	383,9 ± 93,5	120	518	29	389,9 ± 88,6	140	537	24	9,3 ± 39,4	-87	101	0,262
Spirometrie													
FEV1, % Soll	34	91,1 ± 18,8	24,8	123,3	34	89,8 ± 20,7	33,0	132,5	34	-1,3 ± 10,5	-27,8	19,4	0,463
FVC, % Soll	34	92,4 ± 16,9	52,3	131,6	34	91,7 ± 17,3	65,9	137,3	34	-0,7 ± 11,3	-23,8	24,5	0,705
Tiffeneau-Index, %	34	78,9 ± 9,8	37,1	96,6	34	77,8 ± 9,1	39,3	90,3	34	-1,1 ± 5,4	-13,2	9,4	0,231
DLCOSB, % Soll	34	64,9 ± 11,7	34,8	83,0	34	66,5 ± 13,7	36,1	98,0	34	1,6 ± 9,1	-25,8	18,0	0,319
Laborparameter													
pCO2, mmHg	33	32,8 ± 3,5	23,0	42,1	34	32,6 ± 3,3	25,9	40,4	33	-0,1 ± 2,7	-7,8	5,0	0,793
NT-proBNP, pg/ml, Median (IQR)	32	731,8 (307,6-2363,5)	42,0	5945,0	34	478,0 (248,3-1055,3)	43,0	3528,0	32	-199,4 (-746,3-7,5)	-3760,0	859,0	0,001
NT-proBNP, % Grenzwert, Median (IQR)	32	188,4 (75,4-682,1)	33,9	1986,2	34	145,7 (64,5-314,9)	18,7	983,7	32	-51,8 (-248,2-(-14,2))	-1790,5	274,2	< 0,001
Spiroergometrie													
max. Leistung, W	34	68,9 ± 23,9	12	128	34	69,8 ± 26,9	30	147	34	0,9 ± 19,7	-39	38	0,802
max. Leistung, % Soll	34	75,3 ± 32,8	22	147	34	79,6 ± 32,6	24	144	34	4,2 ± 21,7	-40	75	0,264
Peak VO2, ml/min	33	1037,2 ± 253,1	565	1735	34	1106,9 ± 261,5	657	1940	33	67,0 ± 191,7	-380	501	0,053
Peak VO2, % Soll	33	65,7 ± 20,6	33	113	34	70,9 ± 16,4	37	112	33	5,0 ± 10,7	-20	24	0,011
max. RER unter Belastung	33	1,02 ± 0,09	0,79	1,29	34	1,00 ± 0,08	0,80	1,24	33	-0,02 ± 0,09	-0,22	0,15	0,217
BR bei Abbruch, %	33	31,8 ± 16,6	-37	53	33	33,6 ± 13,4	1	60	32	-1,2 ± 11,5	-23	18	0,552
kardiales Limitationsmuster, n (gültige %)	33				34								1,000
ja		27 (81,8)				29 (85,3)							
nein		6 (18,2)				5 (14,7)							
O2-Puls bei max. Belastung, ml/Herzschlag	33	8,4 ± 2,4	5,0	17,2	34	9,3 ± 2,7	5,4	17,2	33	0,9 ± 2,0	-3,0	6,3	0,012
O2-Puls bei max. Belastung, % Soll	33	78,0 ± 25,4	35	132	34	88,2 ± 26,7	52	156	33	9,9 ± 18,3	-22	74	0,004
VE/VCO2-Slope	33	49,5 ± 11,4	33,1	77,2	34	44,8 ± 8,3	31,5	62,6	33	-4,5 ± 6,3	-21,2	5,8	< 0,001
Nadir EQCO2	31	44,5 ± 8,8	31,0	59,0	33	41,5 ± 6,8	31,5	56,0	30	-2,5 ± 5,7	-13,5	11,0	0,024
AaDO2 Ende Belastung, mmHg	29	48,1 ± 8,9	30,7	66,4	32	48,6 ± 9,3	32,9	68,3	28	0,3 ± 6,3	-12,5	19,9	0,791
PaETCO2 Ende Belastung, mmHg	30	10,2 ± 5,2	2,2	29,9	32	9,4 ± 2,6	4,5	15,2	29	-0,8 ± 4,9	-21,8	4,5	0,388
SpO2 vor Belastung, %, Median (IQR)	28	97,0 (96,0-98,0)	91	100	32	98,0 (95,3-99,0)	86	100	27	0,0 (-1,0-2,0)	-6	7	1,000
min. SpO2 unter Belastung, %, Median (IQR)	27	92,0 (89,0-95,0)	82	98	32	92,0 (87,0-94,0)	77	99	25	-1,0 (-4,0-1,0)	-15	7	0,120
sysBP nach Belastung, mmHg	31	146,7 ± 28,1	79	198	33	139,6 ± 26,0	74	198	30	-6,0 ± 21,2	-40	44	0,134

Sofern nicht anders angegeben, werden Messwerte prä-MED, Messwerte unter MED sowie Differenzen als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

** Für die Berechnung wurden von den Messwerten unter MED die Messwerte prä-MED subtrahiert.*

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; BR = breathing reserve, Atemreserve; DLCOSB = single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid; EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; FEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC = forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; IQR = interquartile range, Interquartilsabstand; Max. = Maximum; max. = maximal; MED = medikamentöse Therapie; Min. = Minimum; min. = minimal; NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; O2-Puls = Sauerstoffpuls; PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; pCO2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; RER = respiratory exchange ratio, respiratorische Austauschrate; SpO2 = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; sysBP = systolic blood pressure, systolischer Blutdruck; VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung; VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme; WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD = 6-minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

Tabelle 4 BPA-Gruppe

	Patient 1			Patient 2			Patient 3			Patient 4		
	Messwerte prä-BPA	**Messwerte post-BPA**	**Differenzen***	**Messwerte prä-BPA**	**Messwerte post-BPA**	**Differenzen***	**Messwerte prä-BPA**	**Messwerte post-BPA**	**Differenzen***	**Messwerte prä-BPA**	**Messwerte post-BPA**	**Differenzen***
WHO-FC	2-3	2		2-3	2		2	1-2		2-3	1	
6MWD, m	373	470	97	330	X	X	537	603	66	X	X	X
Spirometrie												
FEV1, % Soll	79,8	82,5	2,7	106,9	110,6	3,7	91,7	77,0	-14,7	117,8	105,9	-11,9
FVC, % Soll	76,9	86,4	9,5	102,0	109,3	7,3	87,7	77,9	-9,8	127,5	107,5	-20,0
Tiffeneau-Index, %	84,0	77,1	-6,9	80,1	76,9	-3,2	83,9	78,7	-5,2	79,3	77,4	-1,9
DLCOSB, % Soll	42,5	42,0	-0,5	68,5	73,0	4,5	60,0	63,3	3,3	74,7	62,5	-12,2
Laborparameter												
pCO2, mmHg	29,5	28,7	-0,8	29,9	33,9	4,0	30,7	35,0	4,3	36,3	39,1	2,8
NT-proBNP, pg/ml	256,1	201,0	-55,1	1749,0	3419,0	1670,0	662,0	385,0	-277,0	43,0	30,0	-13,0
NT-proBNP, % Grenzwert	148,9	118,9	-30,0	198,5	909,3	710,8	391,7	248,4	-143,3	34,7	14,5	-20,2
Spiroergometrie												
max. Leistung, W	59	69	10	88	94	6	97	108	11	73	106	33
max. Leistung, % Soll	30	38	8	63	71	8	54	61	7	75	113	38
Peak VO2, ml/min	962	1073	111	990	1091	101	1206	1436	230	1195	1264	69
Peak VO2, % Soll	37	43	6	46	52	6	49	59	10	77	83	6
max. RER unter Belastung	1,00	1,16	0,16	1,12	1,14	0,02	1,07	1,06	-0,01	1,00	1,05	0,05
BR bei Abbruch, %	35	30	-5	43	44	1	35	42	7	60	62	2
kardiales Limitationsmuster	ja	ja		ja	ja		ja	ja		ja	nein	
O2-Puls bei max. Belastung, ml/Herzschlag	7,6	8,3	0,7	8,6	8,7	0,1	9,3	12,6	3,3	8,8	9,4	0,6
O2-Puls bei max. Belastung, % Soll	52	59	7	55	63	8	58	79	21	97	104	7
VE/VCO2-Slope	60,0	55,0	-5,0	63,5	49,5	-14,0	56,3	39,9	-16,4	39,7	28,2	-11,5
Nadir EQCO2	X	44,5	X	50,0	41,5	-8,5	52,0	39,5	-12,5	35,5	28,5	-7,0
AaDO2 Ende Belastung, mmHg	54,7	52,2	-2,5	45,5	60,7	15,2	60,5	46,1	-14,4	41,0	16,7	-24,3
PaETCO2 Ende Belastung, mmHg	8,6	9,4	0,8	9,6	6,2	-3,4	10,7	11,8	1,1	9,1	5,3	-3,8
SpO2 vor Belastung, %	X	98	X	99	97	-2	99	98	-1	94	99	5
min. SpO2 unter Belastung, %	X	97	X	95	92	-3	87	89	2	92	97	5
sysBP nach Belastung, mmHg	157	151	-6	112	X	X	123	117	-6	112	120	8

X = Wert fehlt

** Für die Berechnung wurden von den Messwerten post-BPA die Messwerte prä-BPA subtrahiert.*

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; BPA = balloon pulmonary angioplasty, pulmonale Ballonangioplastie; BR = breathing reserve, Atemreserve; DLCOSB = single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid; EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; FEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC = forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; max. = maximal; min. = minimal; NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; O2-Puls =

Sauerstoffpuls; PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; pCO2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; RER = respiratory exchange ratio, respiratorische Austauschrate; SpO2 = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; sysBP = systolic blood pressure, systolischer Blutdruck; VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung; VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme; WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD = 6-minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

3.5 Vergleiche zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe

Die Verteilung der WHO-FC zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, vor medikamentöser Therapie und unter medikamentöser Therapie ist als Balkendiagramm in Abbildung 4 dargestellt. Die signifikante Verbesserung nach der Intervention lässt sich in beiden Gruppen nachvollziehen, wobei der relative Anteil der WHO-FC 1 bis 2 in der Gruppe der PEA-Patienten höher ausfiel.

Die max. Leistung (% Soll), die Peak VO2 (% Soll), der O2-Puls bei max. Belastung (% Soll), der VE/VCO2-Slope, der Nadir EQCO2, die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung sind zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, vor medikamentöser Therapie und unter medikamentöser Therapie in den Abbildungen 5-11 als Box-Plots dargestellt. Die Differenzen (= Therapieeffekte) nachher-vorher der PEA-Gruppe im Vergleich zu den Differenzen nachher-vorher der MED-Gruppe zeigten für die max. Leistung (% Soll), die Peak VO2 (% Soll), den VE/VCO2-Slope, den Nadir EQCO2, die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildungen 5, 6, 8-11). Für die Differenzen nachher-vorher des O2-Pulses bei max. Belastung (% Soll) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 7).

Die Patienten der PEA-Gruppe zeigten also sowohl in den globalen Leistungsparametern als auch bei Atemeffizienz und Gasaustausch größere Verbesserungen als die medikamentös behandelten Patienten.

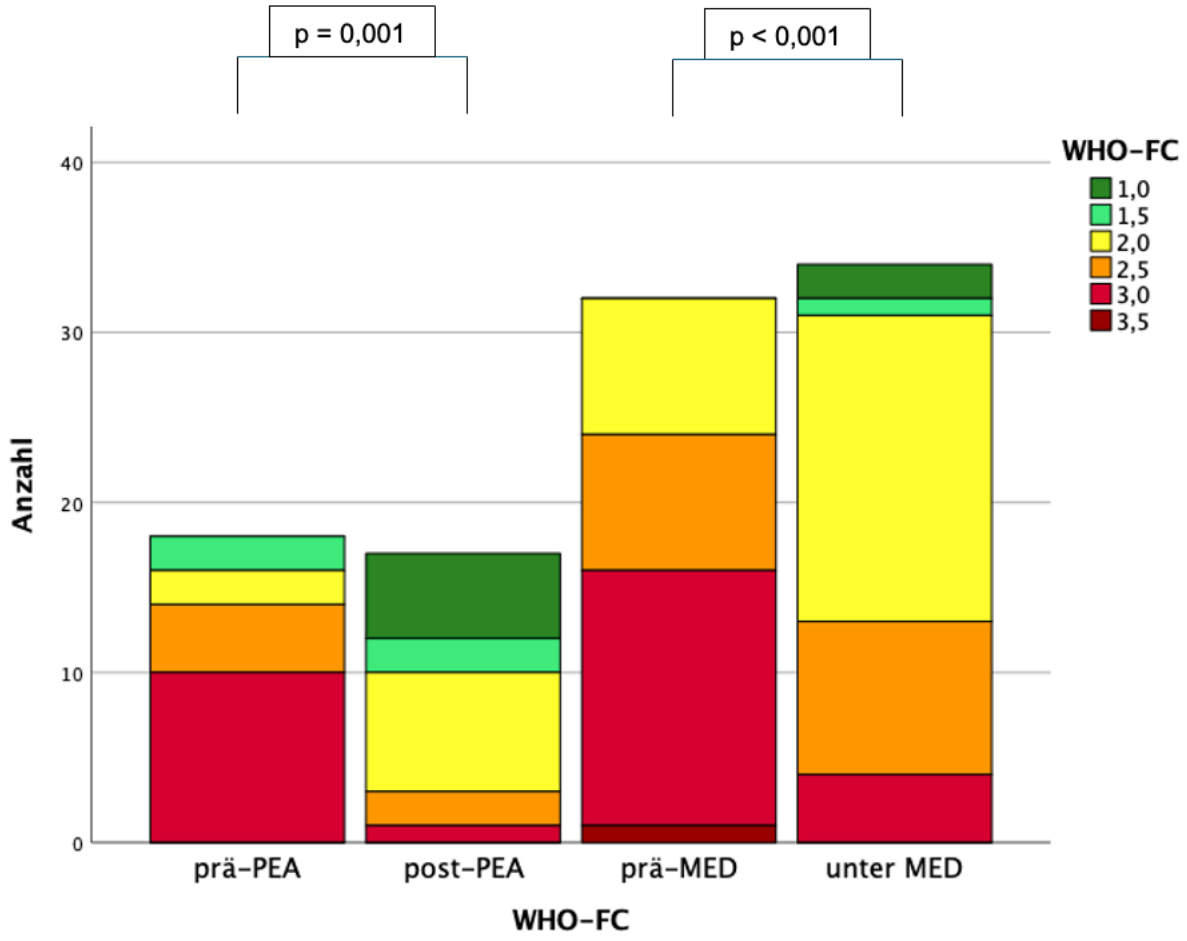


Abbildung 4 Balkendiagramm: WHO-FC zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 18, post-PEA N = 17, prä-MED N = 32, unter MED N = 34

MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie; WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse

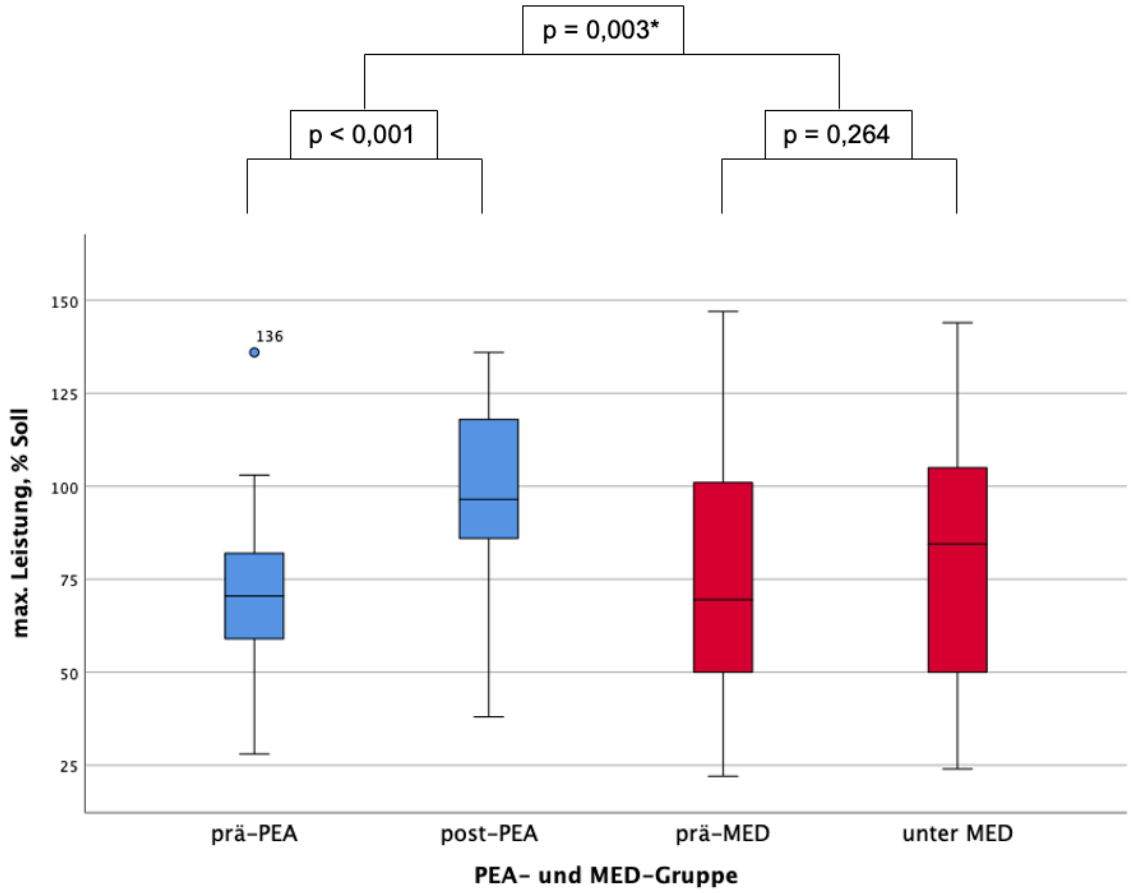


Abbildung 5 Box-Plots: max. Leistung (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 18, post-PEA N = 18, prä-MED N = 34, unter MED N = 34

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 18, Differenzen MED-Gruppe N = 34*

max. = maximal; MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie

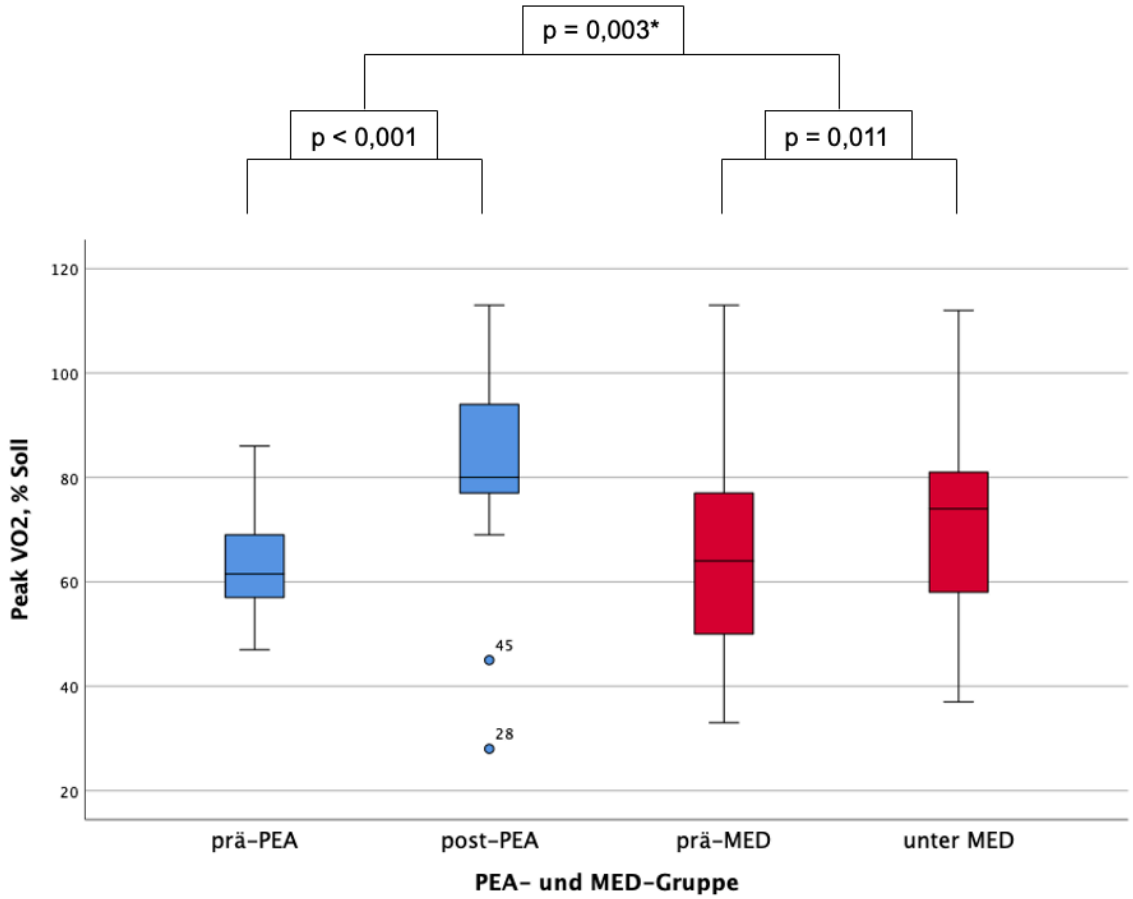


Abbildung 6 Box-Plots: Peak VO2 (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 18, post-PEA N = 18, prä-MED N = 33, unter MED N = 34

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 18, Differenzen MED-Gruppe N = 33*

MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie; VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme

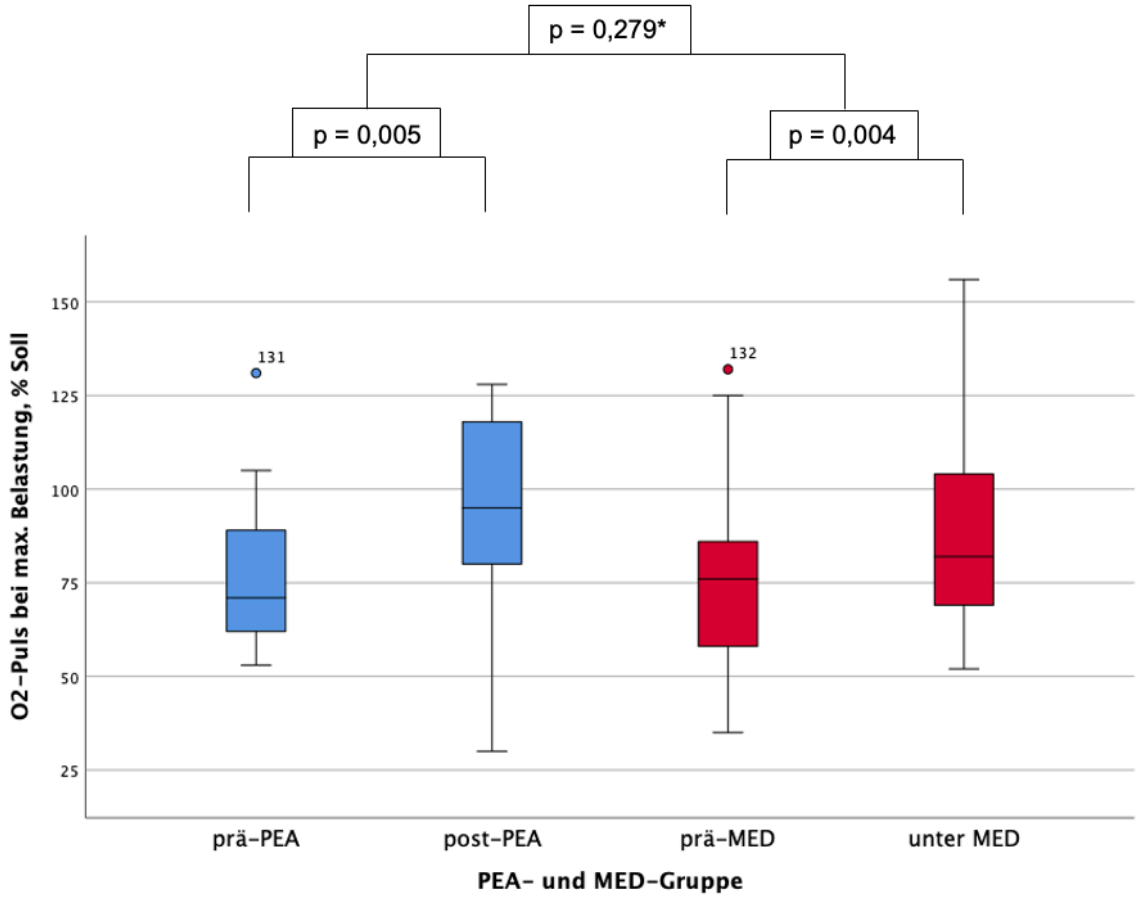


Abbildung 7 Box-Plots: O2-Puls bei max. Belastung (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 18, post-PEA N = 18, prä-MED N = 33, unter MED N = 34

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 18, Differenzen MED-Gruppe N = 33*

max. = maximal; MED = medikamentöse Therapie; O2-Puls = Sauerstoffpuls; PEA = pulmonale Endarteriektomie

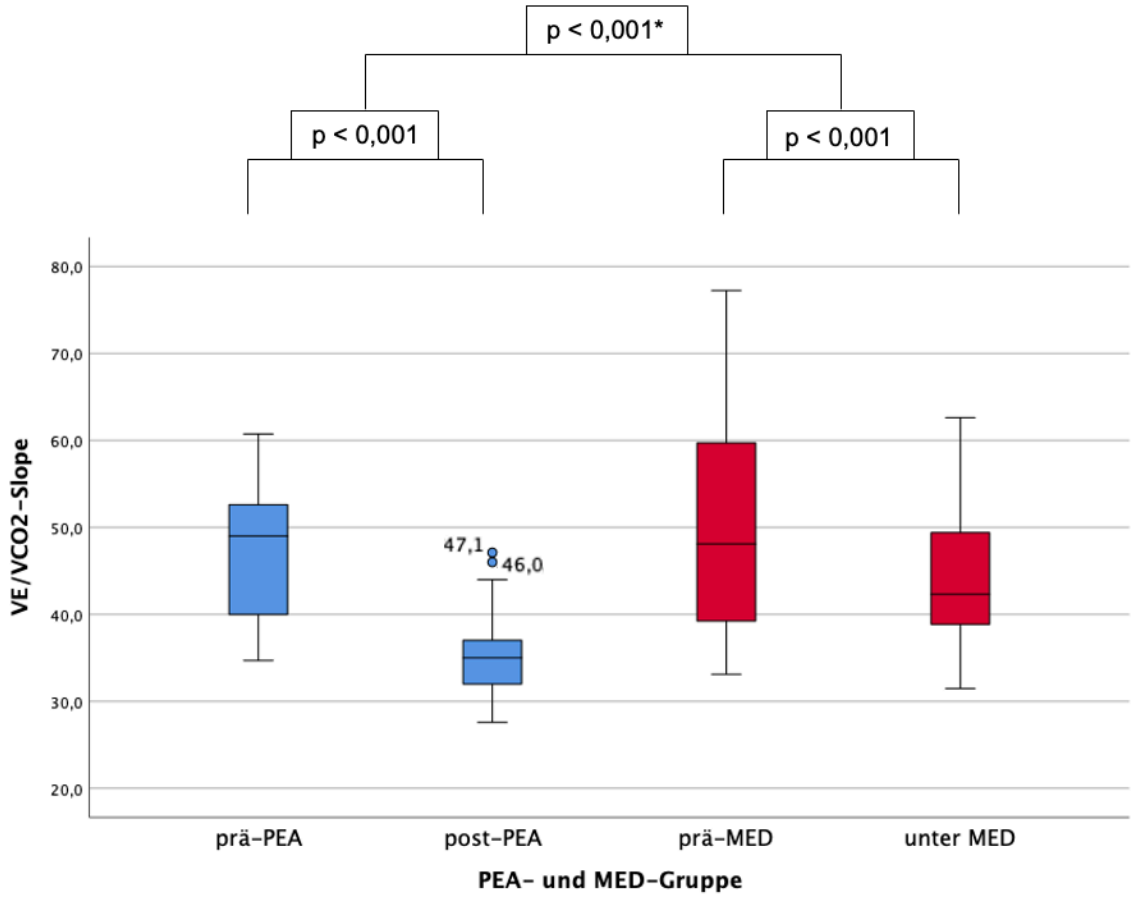


Abbildung 8 Box-Plots: VE/VCO2-Slope zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 18, post-PEA N = 17, prä-MED N = 33, unter MED N = 34

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 17, Differenzen MED-Gruppe N = 33*

MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie; VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung

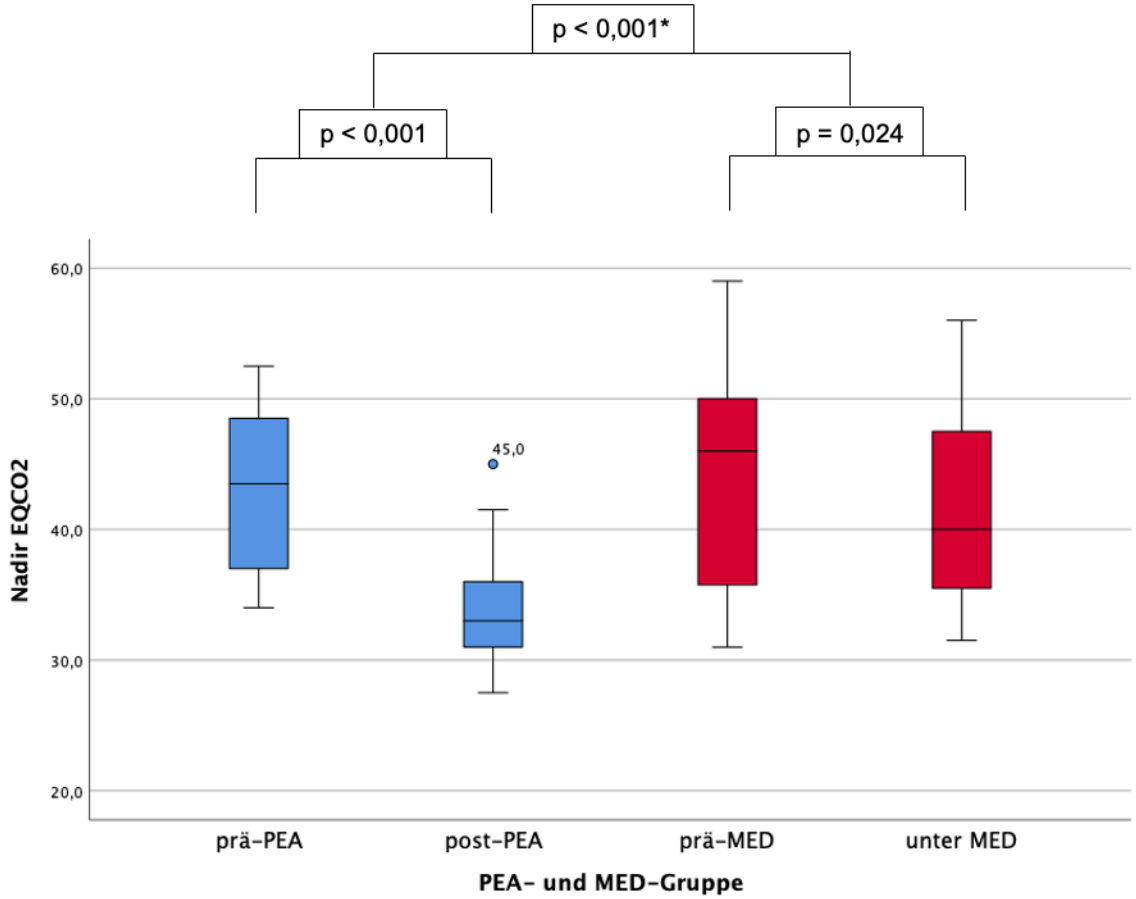


Abbildung 9 Box-Plots: Nadir EQCO2 zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED prä-PEA N = 16, post-PEA N = 17, prä-MED N = 31, unter MED N = 33

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 16, Differenzen MED-Gruppe N = 30*

EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie

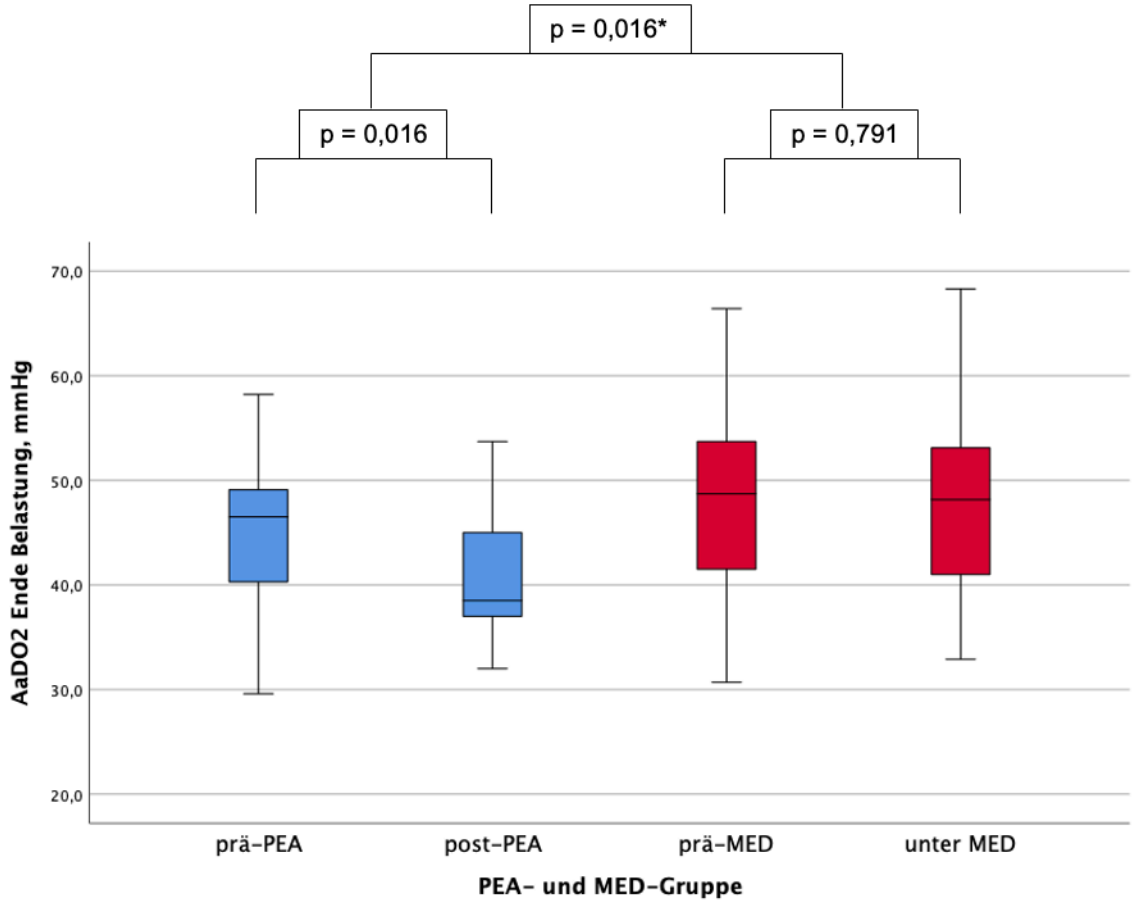


Abbildung 10 Box-Plots: AaDO2 am Ende der Belastung (mmHg) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 17, post-PEA N = 17, prä-MED N = 29, unter MED N = 32

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 16, Differenzen MED-Gruppe N = 28*

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; MED = medikamentöse Therapie; PEA = pulmonale Endarteriektomie

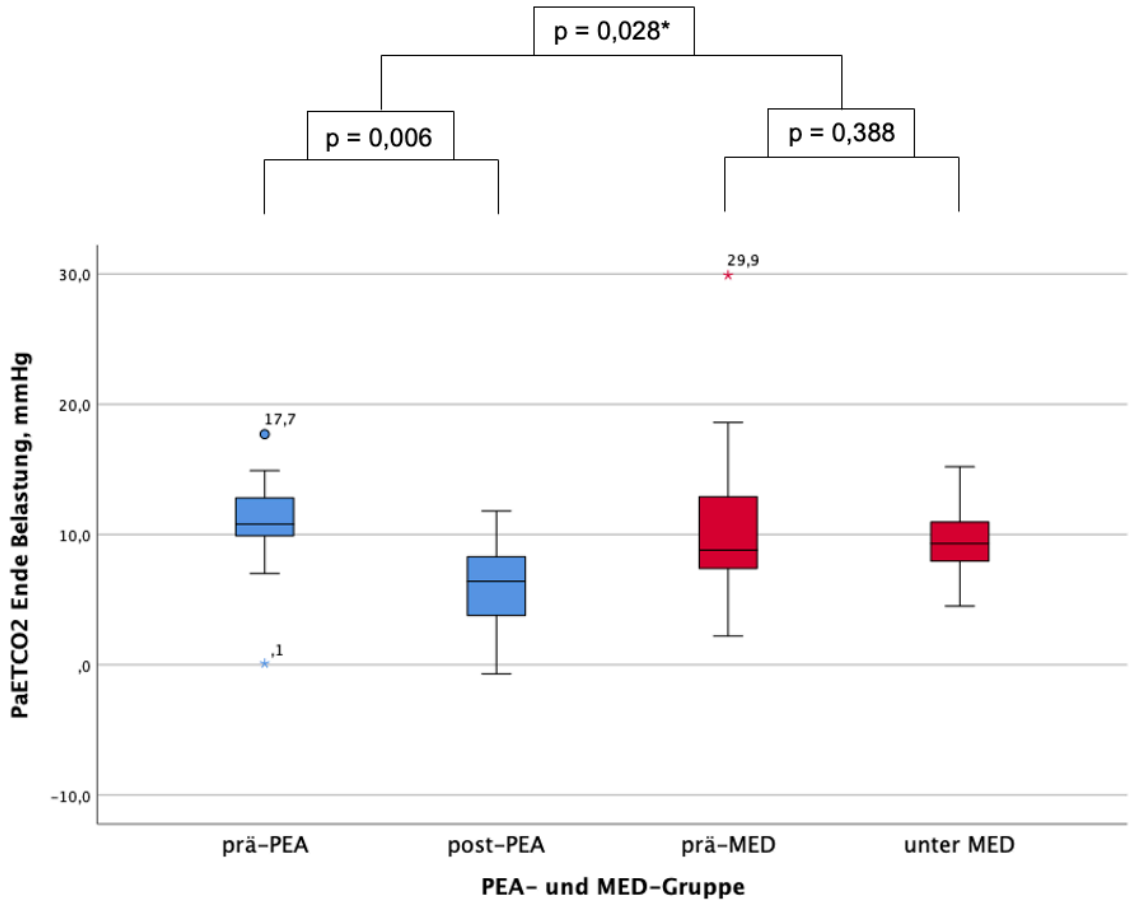


Abbildung 11 Box-Plots: PaETCO2 am Ende der Belastung (mmHg) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED

prä-PEA N = 17, post-PEA N = 17, prä-MED N = 30, unter MED N = 32

**t-Test für unabhängige Stichproben basierend auf den Differenzen nachher-vorher der PEA- und der MED-Gruppe, Differenzen PEA-Gruppe N = 16, Differenzen MED-Gruppe N = 29*

MED = medikamentöse Therapie; PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; PEA = pulmonale Endarteriektomie

4 Diskussion

Diese Arbeit, welche nach unserer Kenntnis den ersten systematischen Vergleich der Auswirkungen der medikamentösen CTEPH-Therapie im Vergleich zur rekanalisierenden PEA auf Parameter der Spiroergometrie darstellt, hat folgende Hauptergebnisse:

- Zum Zeitpunkt der CTEPH-Diagnose (therapienaiv) konnten die erkrankungstypischen, aus der Literatur bekannten Veränderungen der Parameter der Spiroergometrie in unserem Patientenkollektiv reproduziert werden.
- Unter beiden Therapieformen kam es zu einer Verbesserung der max. Leistung (% Soll), der Peak VO2 (% Soll) und der Atemeffizienz.
- Die Verbesserung dieser Parameter zeigte sich in der PEA-Gruppe signifikant ausgeprägter als in der MED-Gruppe.
- Eine relevante und signifikante Verbesserung (Rückgang) der Parameter AaDO2 am Ende der Belastung und PaETCO2 am Ende der Belastung zeigte sich nur in der PEA-Gruppe, während in der MED-Gruppe keine signifikante Änderung vorlag.

4.1 Spiroergometrieparameter bei CTEPH-Diagnose

Bei Patienten mit CTEPH können erkrankungstypische pathologische Veränderungen von Spiroergometrieparametern nachgewiesen werden. Hierzu gehören eine verminderte Leistungsfähigkeit (in Watt) (17), eine erniedrigte Peak VO2 (8,17), einem Maß für die Leistungsfähigkeit und abhängig vom pulmonalen Gasaustausch (17) sowie von der kardialen Leistung (17,18), ein erniedrigter O2-Puls (8,17), welcher unter der Annahme einer konstanten peripheren Sauerstoffausschöpfung bei max. Leistung ein Maß für das Schlagvolumen des Herzens ist (17), ein erhöhter VE/VCO2-Slope (8,17), einem Maß für die ventilatorische Effizienz (18) und abhängig vom V/Q-Verhältnis sowie der rechtsventrikulären Funktion (19), eine erhöhte AaDO2 (8,17) und eine erhöhte PaETCO2 (8). Die AaDO2 kann durch ein vermindertes pulmonales

kapilläres Gefäßbett mit verringerter alveolokapillärer Diffusionskapazität (8), durch ein vermindertes Schlagvolumen des Herzens und durch ein V/Q-Missverhältnis (8,19) mit einem erniedrigten V/Q-Quotienten (8) erhöht sein. Die PaETCO2 kann durch ein V/Q-Missverhältnis mit erhöhtem V/Q-Quotienten bei Totraumventilation erhöht sein (8).
Das Patientenkollektiv, welches in dieser Arbeit untersucht wurde, zeigte therapienaiv entsprechende pathologische Veränderungen der Spiroergometrieparameter max. Leistung (% Soll), Peak VO2 (% Soll), O2-Puls bei max. Belastung (% Soll), VE/VCO2-Slope, AaDO2 am Ende der Belastung und PaETCO2 am Ende der Belastung.
Eine ähnliche Veränderung dieser Spiroergometrieparameter zeigten Ewert et al. (20) in ihrer multizentrischen retrospektiven Analyse. Auch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigten ähnlich pathologisch veränderte Spiroergometrieparameter (19,21–27).
Somit handelte es sich bei den in unserer Arbeit untersuchten Patienten um ein repräsentatives CTEPH-Patientenkollektiv.

4.2 Veränderung der Spiroergometrieparameter unter Therapie

4.2.1 Gesamtgruppe

Unter jeder der 3 Therapieformen profitierten die Patienten von der Therapie. Es zeigte sich in allen Gruppen eine Verbesserung der max. Leistung (% Soll), der Peak VO2 (% Soll), des O2-Pulses bei max. Belastung (% Soll) sowie der Atemeffizienz. Diese Verbesserungen waren in der PEA-Gruppe und in der MED-Gruppe, mit Ausnahme der Verbesserung der max. Leistung (% Soll) in der MED-Gruppe, signifikant. Die deskriptiven Verbesserungen in der BPA-Gruppe konnten aufgrund der geringen Gruppengröße nicht sinnvoll systematisch ausgewertet werden. Eine signifikante Verbesserung der AaDO2 am Ende der Belastung und der PaETCO2 am Ende der Belastung zeigte sich hingegen nur in der PEA-Gruppe, während in der MED-Gruppe keine signifikante Änderung vorlag. In der BPA-Gruppe zeigten sich deskriptive Verbesserungen. Neben der Veränderung der Spiroergometrieparameter kam es unter allen Therapieformen auch zu einer Verbesserung der WHO-FC und des NT-proBNP (% des oberen Grenzwertes) (jeweils in der PEA-Gruppe und in der MED-Gruppe signifikant sowie in der BPA-Gruppe deskriptiv). Die erreichte Strecke im 6MWD verbesserte sich hingegen nicht signifikant in der PEA-Gruppe und deskriptiv in der

BPA-Gruppe. In der MED-Gruppe zeigte sich keine signifikante Änderung der erreichten Strecke im 6MWD.

4.2.2 PEA-Gruppe

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, die die Auswirkung der PEA auf Parameter der Spiroergometrie untersuchten, konnten eine Verbesserung der Spiroergometrieparameter nachweisen (19,21,23,25–30). Auch eine Verbesserung der WHO-FC (19,25–29), des 6MWD (19,21,23,27–29) und des NT-proBNP (25,26,28) nach PEA konnten andere Arbeitsgruppen nachweisen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in unserer Untersuchung.

Auffallend war jedoch, dass es in unserer Untersuchung zu einer geringeren Verbesserung der Peak VO2 (% Soll) im Vergleich zu den beiden Studien von Surie et al. (23) und von van Kan et al. (27) kam.

In der Untersuchung von van Kan et al. (27) wurde der Einfluss der PEA separat für Patienten mit einem Baseline mPAP ≤ 30 mmHg und für Patienten mit einem Baseline mPAP > 30 mmHg untersucht. In diesen beiden Gruppen waren die Messwerte im Mittel nach PEA für die Peak VO2 mit 91 % Soll und 88 % Soll höher als in unserer Untersuchung mit im Mittel 81,3 % Soll. Eine mögliche Erklärung hierfür war, dass in der Studie von van Kan et al. (27) die Patienten der beiden Gruppen mit 70 % Soll und 69 % Soll im Mittel einen höheren Wert für die DLCOSB nach PEA hatten als im Vergleich zu unserer Untersuchung mit im Mittel 59,1 % Soll nach PEA. Die DLCOSB ist ein Maß für die Diffusionskapazität der Lunge (8). Pathophysiologisch ist die CTEPH auch durch eine sekundäre Mikrovaskulopathie gekennzeichnet (4), sowohl in nicht obstruierten Gefäßen (5) als auch in obstruierten Gefäßen (6). Möglicherweise war die sekundäre Mikrovaskulopathie in der PEA-Gruppe unserer Untersuchung ausgeprägter und somit die Diffusionskapazität der Lunge niedriger als in der Studie von van Kan et al. (27) wodurch sich die Peak VO2 (% Soll) nach PEA in unserer Untersuchung weniger verbesserte als in der Studie von van Kan et al. (27). Ähnliches wurde auch in den beiden Studien von Ruigrok et al. (28) und von Kianzad et al. (29) beobachtet. In diesen beiden Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer geringeren Verbesserung der Peak VO2 eine niedrigere DLCOSB vor PEA gemessen wurde und die DLCOSB als Marker für eine distale Vaskulopathie dienen könnte. Auch in der Studie von Ravnestad et al. (26) konnte gezeigt werden, dass die DLCOSB ein prädiktiver Marker für die Peak VO2 nach PEA sein kann. Neben der

CTEPH können weitere pulmonale Erkrankungen sowie eine Anämie mögliche Ursachen einer verminderten DLCOSB sein (31) und somit den Unterschied der DLCOSB (% Soll) unserer Untersuchung im Vergleich zu der DLCOSB (% Soll) in den beiden Gruppen der Studie von van Kan et al. (27) auch begründen. In unserer Untersuchung zeigten sich jedoch keine pathologischen Veränderungen des FEV1 (% Soll), der FVC (% Soll) und des Tiffeneau-Index (% Soll). Die Hämoglobinkonzentration wurde in unserer Untersuchung nicht erfasst. Auch in der Studie von van Kan et al. (27) zeigten sich für die FVC (% Soll) und den Tiffeneau-Index (% Soll) unauffällige Werte in den beiden Gruppen. Lediglich die FEV1 (% Soll) lag im Mittel bei 75 % Soll und 70 % Soll in den beiden Gruppen (27). Über die Hämoglobinkonzentration wurde nicht berichtet (27). Der mediane Zeitabstand zwischen den Spiroergometrien in unserer Untersuchung betrug 18,0 Monate. In dieser Zeit konnten weitere nicht kontrollierbare Ereignisse mit Einfluss auf die Peak VO2 (% Soll) eintreten. Allerdings betrug auch in der Studie von van Kan et al. (27) der Zeitabstand zwischen den Untersuchungen 18 Monate.

In der Studie von Surie et al. (23), welche auch eine ausgeprägtere Verbesserung der Peak VO2 (im Mittel von 72,5 % Soll auf 99 % Soll) zeigte, wurde über die DLCOSB (und auch über andere Spirometrieparameter wie FEV1, FVC und Tiffeneau-Index) nicht berichtet. Allerdings zeigte sich in der Studie von Surie et al. (23) im Vergleich zu unserer Untersuchung eine ähnliche Verbesserung der max. Leistung (% Soll), des O2-Pulses (% Soll) und des EQCO2. Somit zeigte sich eine ähnliche Verbesserung der kardialen Leistung und der Atemeffizienz. Die geringere Verbesserung der Peak VO2 (% Soll) im Vergleich zur Studie von Surie et al. (23) war möglicherweise durch eine ausgeprägtere Mikrovaskulopathie im Vergleich zum Patientenkollektiv der Studie von Surie et al. (23) bedingt. Eine andere mögliche Begründung war, dass in unserer Untersuchung der mediane Zeitabstand von 18,0 Monaten zwischen den Spiroergometrien deutlich größer war als in der Studie von Surie et al. (23), in welcher der Zeitabstand 12 Monate betrug und somit möglicherweise in unserer Untersuchung mehr nicht kontrollierbare Ereignisse mit Einfluss auf die Peak VO2 vorkamen. Eine weitere mögliche Erklärung für die geringere Verbesserung der Peak VO2 (% Soll) in unserer Untersuchung im Vergleich zur Studie von Surie et al. (23) war, dass in unserer Untersuchung bei allen 18 Patienten der PEA-Gruppe vor und nach PEA die Peak VO2 gemessen wurde, wohingegen in der Studie von Surie et al. (23) vor PEA bei 18 Patienten und nach PEA nur bei 13 Patienten die Peak VO2 gemessen wurde.

4.2.3 MED-Gruppe

Es gibt nur wenige Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, die den Effekt einer medikamentösen Therapie auf Parameter der Spiroergometrie untersucht haben.

Die Verbesserung des VE/VCO2-Slopes, der Peak VO2, des O2-Pulses und der WHO-FC unter medikamentöser Therapie ordneten sich in die Ergebnisse einer Studie von Nagaya et al. (32) ein. In dieser Studie (32) zeigte sich jedoch eine größere Zunahme der max. Leistung, was möglicherweise auf den geringeren mittleren Abstand von 3 Monaten (Min. 1 Monat, Max. 7 Monate) zwischen den Spiroergometrien im Vergleich zu unserer Untersuchung mit einem medianen Zeitabstand von 9,5 Monaten (Min. 2 Monate, Max. 97 Monate) zwischen den Spiroergometrien zurückzuführen war, da es in dem längeren Zeitraum in unserer Untersuchung zu nicht kontrollierbaren Ereignissen mit Einfluss auf die max. Leistung gekommen sein könnte. Auch in einer Studie von Hirashiki et al. (22) zeigte sich unter medikamentöser Therapie im Vergleich zu unserer Untersuchung eine ähnliche Verbesserung des VE/VCO2-Slopes von im Mittel 47,2 auf 41,9 und eine ähnliche Verbesserung des O2-Pulses von im Mittel 7,7 ml/Herzschlag auf 8,5 ml/Herzschlag. Diese Änderungen waren jedoch, anders als in unserer Untersuchung, nicht signifikant (22). Dies lag möglicherweise an dem geringeren Stichprobenumfang von N = 12 in der Studie von Hirashiki et al. (22). Die Peak VO2 zeigte in der Studie von Hirashiki et al. (22) im Gegensatz zu unserer Untersuchung keine Änderung. Eine mögliche Begründung war, dass in der Studie von Hirashiki et al. (22) mit Bosentan therapiert wurde, während in unserer Untersuchung die meisten Patienten mit Riociguat therapiert wurden. Eine weitere mögliche Begründung bestand darin, dass die Peak VO2 zum Zeitpunkt der Baseline mit im Mittel 16,2 ml/min/kg in der Studie von Hirashiki et al. (22) im Vergleich zu anderen Untersuchungen (19–21,24,26,30,32–37) für ein CTEPH-Patientenkollektiv relativ hoch war. Ähnlich der Verbesserung des NT-proBNP in der MED-Gruppe unserer Untersuchung zeigte sich in der Studie von Hirashiki et al. (22) eine Verbesserung des B-Typ natriuretischen Peptids, die jedoch im Gegensatz zu unserer Untersuchung nicht signifikant war, was möglicherweise an dem geringeren Stichprobenumfang von N = 12 lag.

In einer Studie von Charalampopoulos et al. (19) wurde der Effekt einer medikamentösen Therapie auf operable und inoperable CTEPH-Patienten differenziert betrachtet. In der Gruppe der inoperablen Patienten zeigte sich im Vergleich zur MED-Gruppe unserer Untersuchung eine ähnliche Änderung der Parameter VE/VCO2-

Slope (jedoch nicht signifikant bei einem Stichprobenumfang von N = 16), Peak VO2 und O2-Puls. Die max. Leistung (% Soll) verzeichnete in der Untersuchung von Charalampopoulos et al. (19) zwar eine größere Zunahme, der Baseline-Wert war aber niedriger als in der MED-Gruppe unserer Untersuchung. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der operablen Patienten keine Änderung der Spiroergometrieparameter, was mit möglicherweise unterschiedlichen pathologischen Charakteristika der beiden Gruppen begründet wurde (19).

Im Gegensatz zur MED-Gruppe unserer Untersuchung kam es in einer Studie von Aoki et al. (38) zu keiner signifikanten Verbesserung des VE/VCO2-Slopes und der Peak VO2 sowie zu keiner Änderung der WHO-FC. Allerdings wurden in der Studie von Aoki et al. (38) nur Patienten untersucht, die sich in der Vorgeschichte bereits einer BPA unterzogen hatten und vor medikamentöser Therapie bereits eine milde PH (mPAP < 30 mmHg) aufgewiesen hatten sowie zum Zeitpunkt der Baseline als WHO-FC 1 oder 2 klassifiziert wurden. Diese Einschlusskriterien spiegelten sich auch im Vergleich zu unserer Untersuchung in einem weniger pathologisch ausgeprägten VE/VCO2-Slope wider (38). Dieser lag zum Zeitpunkt der Baseline in der Studie von Aoki et al. (38) bei im Mittel 36,2. Auch die Peak VO2 war mit im Mittel 15,9 ml/min/kg zum Zeitpunkt der Baseline in der Studie von Aoki et al. (38) im Vergleich zu anderen Untersuchungen (19–21,24,26,30,32–37) relativ hoch. Außerdem betrug die Gruppengröße in der Studie von Aoki et al. (38) N = 10. Ähnlich zu unserer Untersuchung verzeichnete die erreichte Strecke im 6MWD in der Studie von Aoki et al. (38) keine signifikante Änderung. Die erreichte Strecke im 6MWD war jedoch zum Zeitpunkt der Baseline mit im Mittel 589 m deutlich größer als in der MED-Gruppe unserer Untersuchung (38).

4.2.4 BPA-Gruppe

In Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass eine BPA zu einer Verbesserung der max. Leistung (26,33–35), der Peak VO2 (26,33–37), des O2-Pulses (33,34), des VE/VCO2-Slopes (26,33–37), der AaDO2 (33) und der PaETCO2 (33) führen kann und somit, ähnlich der PEA (39), als rekanalisierende Therapie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der kardialen Funktion, der Atemeffizienz und des Gasaustausches bewirken kann. Es konnte auch in Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen eine Verbesserung der WHO-FC (26,33–37), des 6MWD (33–37) und des NT-proBNP (26,33,35) dargestellt werden.

In unserer Untersuchung wurde auf eine statistische Auswertung der BPA-Gruppe aufgrund einer Gruppengröße von N = 4 verzichtet. Bei der deskriptiven Betrachtung der Messwerte vor und nach BPA ließen sich dennoch Verbesserungen der max. Leistung (% Soll), der Peak VO2 (% Soll), des O2-Pusles bei max. Belastung (% Soll) und des VE/VCO2-Slopes nachvollziehen. Bei den Parametern AaDO2 am Ende der Belastung und PaETCO2 am Ende der Belastung zeigten sich sowohl gebesserte als auch (unerwartet) verschlechterte Messwerte nach der BPA. Dies war im Einzelfall möglicherweise auf unkontrollierbare Ereignisse (wie z.B. ein erneutes thromboembolisches Ereignis) bei einem Zeitintervall von 22-39 Monaten zwischen den Spiroergometrien zurückzuführen, welche aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht wie bei größeren Stichproben in den aggregierten Daten „untergegangen“ sind. Neben den Spiroergometrieparametern zeigte sich auch eine deskriptive Verbesserung der WHO-FC, des 6MWD und des NT-proBNP (% des oberen Grenzwertes).

4.3 Vergleich der Änderungen der Spiroergometrieparameter zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe

Diese Arbeit stellt nach unserer Kenntnis den ersten systematischen Vergleich der unterschiedlichen Auswirkungen der rekanalisierenden PEA und der medikamentösen CTEPH-Therapie auf Parameter der Spiroergometrie dar.
Die BPA-Gruppe wurde aufgrund der geringen Gruppengröße von N = 4 nicht in den systematischen Vergleich der Änderungen der Spiroergometrieparameter zwischen den verschiedenen Therapieverfahren einbezogen.

4.3.1 Peak VO2, Wattleistung und O2-Puls

Sowohl in der PEA-Gruppe als auch in der MED-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung der Peak VO2 (% Soll). In der PEA-Gruppe war die Zunahme signifikant ausgeprägter als in der MED-Gruppe. Die unterschiedlichen pathophysiologischen Ansatzpunkte der PEA und der medikamentösen Therapie waren eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich ausgeprägte Änderung dieses Spiroergometrieparameters in beiden Gruppen. Durch die Entfernung pulmonalarterieller Obstruktionen (1) führt die rekanalisierende PEA zu einer Verbesserung des Gasaustausches, zu einer Abnahme

des V/Q-Missverhältnisses und zu einer Zunahme der rechtsventrikulären Leistung (39). Somit ließe sich die deutliche Zunahme der Peak VO2 (% Soll), die vom pulmonalen Gasaustausch (17) und von der kardialen Leistung (17,18) abhängig ist, erklären. Die lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie bewirkt durch eine Senkung des PVR eine Zunahme der rechtsventrikulären Leistung (19). Somit werden weniger pathophysiologische Ursachen einer verminderten Peak VO2 durch die medikamentöse Therapie adressiert. Dies zeigte sich in einem Anstieg der Peak VO2 (% Soll) unter medikamentöser Therapie in der MED-Gruppe, welcher deutlich geringer war als in der PEA-Gruppe nach PEA. Beim Vergleich von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (19,21,23,25–30,32) zeigte sich eine ähnliche Beobachtung. In Studien (19,32), in denen die medikamentöse Therapie untersucht wurde, gab es eine geringere Zunahme der Peak VO2 als in Studien (19,21,23,25–30), in denen der Einfluss einer PEA untersucht wurde, ähnlich zu unserer Untersuchung. Auch die max. Leistung (% Soll) verzeichnete in beiden Gruppen eine Zunahme, die jedoch in der MED-Gruppe gering ausfiel und nicht signifikant war. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigte, dass die Zunahme der max. Leistung (% Soll) in der PEA-Gruppe signifikant ausgeprägter war als in der MED-Gruppe. Diese Beobachtung korrespondierte mit der unterschiedlichen Zunahme der Peak VO2 (% Soll), die auch ein Maß für die Leistungsfähigkeit ist (17), in beiden Gruppen. Ebenso zeigte sich bei der Betrachtung von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (19,23,25–29,32), dass es in Studien (19,23,25–29), in denen der Einfluss einer PEA untersucht wurde, zu einer ausgeprägteren Zunahme der max. Leistung kam als in Studien (19,32), in denen der Einfluss einer medikamentösen Therapie untersucht wurde.

Der O2-Puls bei max. Belastung (% Soll) nahm in beiden Gruppen deutlich zu. Der statistische Vergleich zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zunahme dieses Parameters. Jedoch zeigte sich bei der deskriptiven Betrachtung der mittleren Differenzen nachher-vorher des O2-Pulses bei max. Belastung (% Soll) ein Unterschied (PEA-Gruppe 16,2 ± 21,6 % vs. MED-Gruppe 9,9 ± 18,3 %). Andere Arbeitsgruppen (19,23,25,27–29) konnten eine Zunahme des O2-Pulses nach PEA zeigen, die in der Ausprägung der Änderung mit der Zunahme des O2-Pulses bei max. Belastung in der PEA-Gruppe unserer Untersuchung vergleichbar war. Studien, in denen der Therapieeffekt einer medikamentösen CTEPH-Therapie untersucht wurde, konnten auch eine Zunahme des O2-Pulses zeigen (19,22,32). Diese Zunahme (19,22,32) fiel jedoch geringer aus

als die Zunahme des O2-Pulses nach PEA (19,23,25,27–29) und war vergleichbar mit der Zunahme des O2-Pulses bei max. Belastung in der MED-Gruppe unserer Untersuchung. Die Zunahme des O2-Pulses bei max. Belastung in der PEA-Gruppe und in der MED-Gruppe unserer Untersuchung spiegelte den positiven Effekt beider Therapieansätze auf die rechtsventrikuläre Funktion (19,39) wider, da der O2-Puls unter der Annahme einer konstanten peripheren Sauerstoffausschöpfung bei max. Leistung ein Maß für das Schlagvolumen des Herzens ist (17) und war konsistent mit der beobachteten Zunahme der Peak VO2 (% Soll) in beiden Gruppen unserer Untersuchung.

4.3.2 VE/VCO2-Slope

In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Abnahme des VE/VCO2-Slopes. Der Vergleich zwischen der PEA-Gruppe und der MED-Gruppe zeigte, dass es in der PEA-Gruppe zu einer signifikant größeren Abnahme des VE/VCO2-Slopes als in der MED-Gruppe kam. Die Änderung des VE/VCO2-Slopes spiegelte sich in der entsprechenden Abnahme des Nadirs EQCO2 in beiden Gruppen mit signifikant größerer Abnahme in der PEA-Gruppe als in der MED-Gruppe wider. Der VE/VCO2-Slope ist ein Maß für die ventilatorische Effizienz (18) und wird vom V/Q-Verhältnis sowie der rechtsventrikulären Funktion beeinflusst (19). Obstruktionen der pulmonalen Gefäße bei CTEPH führen zu einem V/Q-Missverhältnis und einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast infolge eines erhöhten PVR (8). Somit ist bei CTEPH der VE/VCO2-Slope typischerweise erhöht (8,17). Mit einer Senkung des PVR und einer Zunahme der rechtsventrikulären Leistung (19) adressiert die medikamentöse Therapie im Gegensatz zur PEA, die zu einer Abnahme des V/Q-Missverhältnisses und zu einer Verbesserung des Gasaustausches sowie der rechtsventrikulären Funktion führt (39), nicht alle genannten pathophysiologischen Ursachen eines erhöhten VE/VCO2-Slopes. Somit ließe sich nachvollziehen, dass es in der MED-Gruppe zwar zu einer Abnahme des VE/VCO2-Slopes kam, diese aber signifikant geringer ausfiel als in der PEA-Gruppe. Das Ausmaß der Abnahme des VE/VCO2-Slopes in der PEA-Gruppe unserer Untersuchung (Differenz nachher-vorher -12,1 ± 5,4) war vergleichbar mit der Abnahme des VE/VCO2-Slopes nach PEA in Studien anderer Arbeitsgruppen (19,21,23,25–30). Auch die Abnahme des VE/VCO2-Slopes in der MED-Gruppe unserer Untersuchung (Differenz nachher-vorher -4,5 ± 6,3) ähnelte der Abnahme des VE/VCO2-Slopes unter medikamentöser Therapie in

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (19,22,32). Somit zeigte sich, dass die PEA zu einer größeren Abnahme des VE/VCO2-Slopes führen kann als die medikamentöse Therapie, was sich in unserer Untersuchung systematisch statistisch widerspiegelte.
Die Änderung des VE/VCO2-Slopes in beiden Gruppen unserer Untersuchung verhielt sich ähnlich zur unterschiedlich ausgeprägten Zunahme der Peak VO2 (% Soll) in beiden Gruppen. Auch hier konnte die unterschiedlich ausgeprägte Änderung in beiden Gruppen damit begründet werden, dass mit der medikamentösen Therapie (19) nicht alle dargestellten pathophysiologischen Ursachen einer verminderten Peak VO2 (17,18) therapiert werden.

4.3.3 PaETCO2 und AaDO2

Die PaETCO2 am Ende der Belastung nahm in der PEA-Gruppe nach PEA signifikant ab, wohingegen sich in der MED-Gruppe unter medikamentöser Therapie keine Änderung des Parameters ergab. Ein V/Q-Missverhältnis mit erhöhtem V/Q-Quotienten bei Totraumventilation führt zu einer erhöhten PaETCO2 (8). Nur die PEA führt durch die Entfernung pulmonalarterieller Obstruktionen (1) zu einer Verbesserung des V/Q-Missverhältnisses (39), während eine medikamentöse pulmonale Vasodilatation zwar den pulmonalen Blutfluss erhöht, nicht aber das V/Q-Missverhältnis verbessert, sondern dieses sogar möglicherweise verschlechtern kann durch eine erhöhte Perfusion von Lungenarealen mit einem niedrigen V/Q-Quotienten (19). Somit waren die gleichgebliebene PaETCO2 am Ende der Belastung in der MED-Gruppe und die signifikante Abnahme der PaETCO2 am Ende der Belastung in der PEA-Gruppe plausibel und bestätigten die Hypothese unserer Arbeit. Auch bei der AaDO2 am Ende der Belastung zeigte sich in der PEA-Gruppe eine signifikante Abnahme und in der MED-Gruppe keine Änderung dieses Parameters. Eine pathologisch erhöhte AaDO2 kann durch ein vermindertes pulmonales kapilläres Gefäßbett mit verringerter alveolokapillärer Diffusionskapazität (8), ein vermindertes Schlagvolumen des Herzens und ein V/Q-Missverhältnis (8,19), mit erniedrigtem V/Q-Quotienten (8), bedingt sein. Da die rekanalisierende PEA zu einer Besserung dieser pathophysiologischen Ursachen einer erhöhten AaDO2 führt (39), ließe sich die beobachtete Abnahme der AaDO2 am Ende der Belastung nach PEA begründen. Aufgrund dessen, dass die AaDO2 bei erniedrigtem V/Q-Quotienten pathologisch erhöht sein kann (8) und die medikamentöse Therapie zu einer erhöhten Perfusion von Lungenarealen mit bereits niedrigem V/Q-Quotienten führen kann (19), hat dies

möglicherweise den gleichzeitigen positiven Effekt des zugenommenen O2-Pulses auf die AaDO2 ausgeglichen (8,19), womit sich die Beobachtung der gleichgebliebenen AaDO2 am Ende der Belastung in der MED-Gruppe begründen ließe.
Nach unserer Kenntnis gibt es keine Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe, in der der Effekt einer PEA oder einer medikamentösen CTEPH-Therapie auf Parameter der Spiroergometrie untersucht wurde und hierbei über die gemessene AaDO2 oder PaETCO2 berichtet wurde. Lediglich in der Studie von Blanquez-Nadal et al. (33), in der die Auswirkungen einer BPA untersucht wurden, wurde über diese beiden Parameter berichtet. Sowohl in der PEA-Gruppe unserer Untersuchung als auch in der Studie von Blanquez-Nadal et al. (33) zeigte sich eine signifikante Abnahme der AaDO2 am Ende der Belastung und der PaETCO2 am Ende der Belastung, was ein Beleg dafür ist, dass ein rekanalisierender Eingriff einen positiven Einfluss auf diese beiden Parameter haben kann.

4.4 Limitationen

Diese Untersuchung weist die typischen Limitationen eines retrospektiven Studiendesigns auf wie Selektionsbias (z.B. wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Lage waren, sich einer Spiroergometrie zu unterziehen), fehlende oder unplausible Daten, nicht-kontrollierte Zeitabstände zwischen den Untersuchungen sowie fehlende Informationen zum weiteren Erkrankungsverlauf (Einfluss weiterer Begleiterkrankungen und Therapien). Zudem wurden nur Patienten an einem Zentrum untersucht und die BPA-Gruppe hatte mit N = 4 einen sehr geringen Umfang und ließ daher nur eine eingeschränkte Beurteilung zu. Auch die teils unterschiedlichen Belastungsprotokolle und -modalitäten (Laufbandergometer-Protokoll vs. Fahrradergometer-Protokoll) sowie bei wenigen Patienten die fehlende Angabe hierzu können die Resultate vor allem der max. Leistung und der Peak VO2 beeinflusst haben.
Andererseits handelte es sich bei den eingeschlossenen Patienten um ein typisches CTEPH-Kollektiv und es wurden alle drei Therapiearten untersucht. Da es sich bei der CTEPH um eine seltene Erkrankung handelt, ist ein langer Zeitraum für das Einschließen von Patienten nötig, um einen ausreichend großen Stichprobenumfang zu erhalten, was durch das retrospektive Studiendesign möglich war. Es wurde erstmals der Effekt der PEA im Vergleich zum Effekt der medikamentösen Therapie

auf Parameter der Spiroergometrie systematisch untersucht und es wurde zum ersten Mal für diese beiden Therapieansätze über die gemessenen Änderungen der beiden Parameter AaDO2 und PaETCO2 berichtet.

4.5 Schlussfolgerungen

Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung entsprach dem in der Literatur beschriebenen typischen CTEPH-Patientenkollektiv. In unserer Untersuchung konnten wir unsere Hypothese bestätigen, dass sich ein rekanalisierender Eingriff und eine lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie durch ihre unterschiedlichen pathophysiologischen Therapieansätze systematisch unterschiedlich in der Spiroergometrie abbilden. Da eine PEA gegenüber einer alleinigen medikamentösen CTEPH-Therapie zu einer deutlicheren Verbesserung der Leistungsfähigkeit und zu einem deutlicheren Rückgang der Atemineffizienz führt und nur rekanalisierende Therapieformen auch den Gasaustausch und die Totraumventilation verbessern, sollten diese wann möglich und medizinisch vertretbar bevorzugt werden. Diese Erkenntnisse können auch hilfreich sein, um verschiedene Therapieansätze mit betroffenen Patientinnen und Patienten zu diskutieren und gemeinsam eine informierte Entscheidung (im Sinne eines „shared decision making“) zu treffen.

5 Zusammenfassung

Einleitung und Ziel

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine präkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie (PH) und pathophysiologisch durch pulmonalarterielle Obstruktionen durch unaufgelöste, fibrotisch umgebaute Blutgerinnsel als seltene Komplikation einer akuten Lungenembolie sowie durch eine sekundäre Mikrovaskulopathie gekennzeichnet. Diese pathologischen Veränderungen führen zu einer forstschreitenden Rechtsherzinsuffizienz und zu einem Ventilations-Perfusions (V/Q) -Missverhältnis mit gestörtem pulmonalem Gasaustausch. Dies erklärt die Belastungsdyspnoe, welche das Leitsymptom der CTEPH ist. In der Spiroergometrie führen das V/Q-Missverhältnis mit abnormem pulmonalem Gasaustausch und die Rechtsherzinsuffizienz zu typischen Veränderungen. Hierzu gehören eine erniedrigte maximale (max.) Leistungsfähigkeit, eine erniedrigte Peak-Sauerstoffaufnahme (oxygen consumption, VO2), ein erniedrigter Sauerstoffpuls (O2-Puls), eine erhöhte Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung (ventilation to carbon dioxide production slope, VE/VCO2-Slope), eine erhöhte alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO2) und eine erhöhte arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz (PaETCO2). Therapeutisch stehen die rekanalisierenden Verfahren pulmonale Endarteriektomie (PEA) sowie pulmonale Ballonangioplastie (balloon pulmonary angioplasty, BPA) und eine lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie zur Verfügung. Da die rekanalisierenden Eingriffe PEA und BPA sowie die lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie unterschiedliche pathophysiologische Therapieansätze darstellen, wird erwartet, dass die Therapieansätze eine unterschiedliche Wirkung auf das V/Q-Missverhältnis und die Ausprägung der Herzinsuffizienz haben und sich systematisch unterschiedlich in der Spiroergometrie abbilden. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der unterschiedlichen Therapieverfahren der CTEPH auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie zu untersuchen.

Material und Methoden

In dieser Untersuchung wurden retrospektiv Patienten mit der gesicherten Diagnose CTEPH und Erstdiagnosedatum (ED) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum

28.03.2022 im Universitätsklinikum Regensburg (UKR) erfasst. Die Diagnosestellung basierte auf den für diesen Zeitraum geltenden Leitlinien. Für entsprechende Patienten wurden zum Zeitpunkt der Baseline und nach einzelnen Interventionen Spiroergometrieuntersuchungen erfasst. Es wurde eine Baseline erstellt und es wurden erhobene Spiroergometriepaare, die den Therapieeffekt einer einzelnen Intervention darstellten, in eine PEA-Gruppe, in eine BPA-Gruppe und in eine medikamentöse Therapie Gruppe (MED-Gruppe) eingeteilt, um den Einfluss der unterschiedlichen Therapieansätze der CTEPH auf Leistungsfähigkeit und Parameter der Spiroergometrie differenziert zu analysieren. Außerdem wurden die Änderungen dieser Parameter in der PEA-Gruppe und in der MED-Gruppe statistisch miteinander verglichen.

Ergebnisse

Von 176 Patienten mit der gesicherten Diagnose CTEPH im entsprechenden Untersuchungszeitraum haben sich 100 Patienten therapienaiv einer Spiroergometrie unterzogen. Das mediane Alter dieser Patienten betrug zum Zeitpunkt des ED 69,5 Jahre (Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) = 56,3-75,8). Der Anteil an Frauen lag bei 46 %. Es zeigten sich typische pathologische Veränderungen der Spiroergometrieparameter (max. Leistung 72,5 ± 33,7 % Soll, Peak VO2 62,2 ± 18,6 % Soll, O2-Puls bei max. Belastung 74,6 ± 22,5 % Soll, VE/VCO2-Slope 48,1 ± 10,9, AaDO2 am Ende der Belastung 46,6 ± 10,6 mmHg, PaETCO2 am Ende der Belastung 10,9 ± 4,8 mmHg). Von 176 Patienten konnten bei 47 Patienten 56 Spiroergometriepaare identifiziert werden, die in die PEA-Gruppe (18 Spiroergometriepaare), in die BPA-Gruppe (4 Spiroergometriepaare) und in die MED-Gruppe (34 Spiroergometriepaare) aufgeteilt wurden. In allen Gruppen zeigte sich eine Verbesserung der max. Leistung (% Soll), der Peak VO2 (% Soll), des O2-Pulses bei max. Belastung (% Soll) sowie des VE/VCO2-Slopes. Diese Verbesserungen waren in der PEA-Gruppe und in der MED-Gruppe, mit Ausnahme der Verbesserung der max. Leistung (% Soll) in der MED-Gruppe, signifikant. In der BPA-Gruppe waren es deskriptive Verbesserungen, da die Gruppe aufgrund der geringen Gruppengröße nicht sinnvoll statistisch ausgewertet werden konnte. In der PEA-Gruppe zeigten sich signifikante und in der BPA-Gruppe deskriptive Verbesserungen der AaDO2 am Ende der Belastung und der PaETCO2 am Ende der Belastung, während in der MED-Gruppe keine signifikanten Änderungen vorlagen. Die Differenzen (= Therapieeffekte)

nachher-vorher der PEA-Gruppe im Vergleich zu den Differenzen nachher-vorher der MED-Gruppe zeigten für die max. Leistung (% Soll), die Peak VO2 (% Soll), den VE/VCO2-Slope, die AaDO2 am Ende der Belastung und die PaETCO2 am Ende der Belastung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Sinne von ausgeprägteren Verbesserungen in der PEA-Gruppe. Für die Differenzen nachher-vorher des O2-Pulses bei max. Belastung (% Soll) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten der PEA-Gruppe zeigten also sowohl in den globalen Leistungsparametern als auch bei Atemeffizienz und Gasaustausch größere Verbesserungen als die medikamentös behandelten Patienten.

Schlussfolgerungen

Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung entsprach dem in der Literatur beschriebenen typischen CTEPH-Patientenkollektiv. In unserer Untersuchung konnten wir unsere Hypothese bestätigen, dass sich ein rekanalisierender Eingriff und eine lungengefäßerweiternde medikamentöse Therapie durch ihre unterschiedlichen pathophysiologischen Therapieansätze systematisch unterschiedlich in der Spiroergometrie abbilden. Da eine PEA gegenüber einer alleinigen medikamentösen CTEPH-Therapie zu einer deutlicheren Verbesserung der Leistungsfähigkeit und zu einem deutlicheren Rückgang der Atemineffizienz führt und nur rekanalisierende Therapieformen auch den Gasaustausch und die Totraumventilation verbessern, sollten diese wann möglich und medizinisch vertretbar bevorzugt werden. Diese Erkenntnisse können auch hilfreich sein, um verschiedene Therapieansätze mit betroffenen Patientinnen und Patienten zu diskutieren und gemeinsam eine informierte Entscheidung (im Sinne eines „shared decision making“) zu treffen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Identifizierung der Patienten mit der Diagnose CTEPH und ED im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 28.03.2022 11
Abbildung 2 Identifizierung der Patienten mit mindestens einem Spiroergometriepaar, das den Therapieeffekt einer einzelnen Therapie abbildet 14
Abbildung 3 Aufteilung der Spiroergometriepaare in die PEA-, die BPA- und die MED-Gruppe 15
Abbildung 4 Balkendiagramm: WHO-FC zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 30
Abbildung 5 Box-Plots: max. Leistung (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 31
Abbildung 6 Box-Plots: Peak VO2 (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 32
Abbildung 7 Box-Plots: O2-Puls bei max. Belastung (% Soll) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 33
Abbildung 8 Box-Plots: VE/VCO2-Slope zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 34
Abbildung 9 Box-Plots: Nadir EQCO2 zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 35
Abbildung 10 Box-Plots: AaDO2 am Ende der Belastung (mmHg) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 36
Abbildung 11 Box-Plots: PaETCO2 am Ende der Belastung (mmHg) zu den Zeitpunkten prä-PEA, post-PEA, prä-MED und unter MED 37

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baseline 21
Tabelle 2 PEA-Gruppe 23
Tabelle 3 MED-Gruppe 25
Tabelle 4 BPA-Gruppe 27

8 Abkürzungsverzeichnis

AaDO2 = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
BPA = balloon pulmonary angioplasty, pulmonale Ballonangioplastie
BR = breathing reserve, Atemreserve
CTEPD = chronic thromboembolic pulmonary disease, chronisch thromboembolische Lungengefäßerkrankung
CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCOSB = single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Single-Breath Lungendiffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid
dPAP = diastolic pulmonary arterial pressure, diastolischer pulmonalarterieller Druck
ED = Erstdiagnosedatum
EQCO2 = ventilatory equivalent for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
FEV1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FVC = forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität
HZV = Herzzeitvolumen
IQR = interquartile range, Interquartilsabstand
Max. = Maximum
max. = maximal
MED-Gruppe = medikamentöse Therapie Gruppe
Min. = Minimum
min. = minimal
mPAP = mean pulmonary arterial pressure, mittlerer pulmonalarterieller Druck
NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
O2-Puls = Sauerstoffpuls
PaETCO2 = arterielle-endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz
PAWP = pulmonary arterial wedge pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck
pCO2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEA= pulmonale Endarteriektomie
PH = pulmonale Hypertonie
PVR = pulmonary vascular resistance, pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP = right atrial pressure, rechtsatrialer Druck

RER = respiratory exchange ratio, respiratorische Austauschrate

RHK = Rechtsherzkatheter

sPAP = systolic pulmonary arterial pressure, systolischer pulmonalarterieller Druck

SpO2 = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

SvO2 = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

sysBP = systolic blood pressure, systolischer Blutdruck

UKR = Universitätsklinikum Regensburg

VE/VCO2-Slope = ventilation to carbon dioxide production slope, Steigung der Ventilations-Kohlenstoffdioxidabgabe-Beziehung

VO2 = oxygen consumption, Sauerstoffaufnahme

V/Q = Ventilation-Perfusion

WHO-FC = World Health Organization functional class, Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse

6MWD = 6-minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

9 Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38): 3618–3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(1): 1–12. https://doi.org/10.1177/2045894020977300.
3. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *European Heart Journal*. 2022;43(36): 3387–3398. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206.
4. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2021;57(6): 2002828. https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020.
5. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103(3): 685–692. https://doi.org/10.1378/chest.103.3.685.
6. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *The European Respiratory Journal*. 2014;44(5): 1275–1288. https://doi.org/10.1183/09031936.00169113.
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European

Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1): 67–119. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317.

8. Laveneziana P, Weatherald J. Pulmonary Vascular Disease and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Frontiers in Physiology*. 2020;11: 964. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00964.

9. Adameit MSD, Wiedenroth CB, Omlor A, Schäfers HJ, Guth S, Wilkens H. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2023;148(23): 1514–1523. https://doi.org/10.1055/a-2012-0899.

10. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2019;53(1): 1801915. https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018.

11. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *The European Respiratory Journal*. 2024;64(4): 2401294. https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024.

12. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2009;33(4): 785–792. https://doi.org/10.1183/09031936.00039808.

13. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(4): 319–329. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657.

14. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(6): 800–804. https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079.

15. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic

thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2019;7(3): 239–248. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30367-9.

16. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ open research*. 2021;7(3): 00850–2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00850-2020.

17. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(2): 211–277. https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211.

18. Stickland MK, Butcher SJ, Marciniuk DD, Bhutani M. Assessing exercise limitation using cardiopulmonary exercise testing. *Pulmonary Medicine*. 2012;2012: 824091. https://doi.org/10.1155/2012/824091.

19. Charalampopoulos A, Gibbs JSR, Davies RJ, Gin-Sing W, Murphy K, Sheares KK, et al. Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2016;121(3): 623–628. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00087.2016.

20. Ewert R, Ittermann T, Schmitt D, Pfeuffer-Jovic E, Stucke J, Tausche K, et al. Prognostic Relevance of Cardiopulmonary Exercise Testing for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(10): 333. https://doi.org/10.3390/jcdd9100333.

21. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(4): 1338–1343; discussion 1343. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.105.

22. Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kono Y, Shimazu S, Shimizu S, et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients

with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO2. *Life Sciences*. 2014;118(2): 397–403. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.03.009.

23. Surie S, van der Plas MN, Marcus JT, Kind T, Kloek JJ, Vonk-Noordegraaf A, et al. Effect of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension on stroke volume response to exercise. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(1): 136–140. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.016.

24. Claessen G, La Gerche A, Dymarkowski S, Claus P, Delcroix M, Heidbuchel H. Pulmonary vascular and right ventricular reserve in patients with normalized resting hemodynamics after pulmonary endarterectomy. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3): e001602. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001602.

25. Braams NJ, Kianzad A, Meijboom LJ, Westenberg J, Spruijt OA, Smits J, et al. Right Ventricular Function During Exercise After Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(4): e027638. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027638.

26. Ravnestad H, Andersen R, Birkeland S, Svalebjørg M, Lingaas PS, Gude E, et al. Pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison of changes in hemodynamics and functional capacity. *Pulmonary Circulation*. 2023;13(1): e12199. https://doi.org/10.1002/pul2.12199.

27. van Kan C, Tramper J, Bresser P, J Meijboom L, Symersky P, Winkelman JA, et al. Patients with CTEPH and mild hemodynamic severity of disease improve to a similar level of exercise capacity after pulmonary endarterectomy compared to patients with severe hemodynamic disease. *Pulmonary Circulation*. 2024;14(1): e12316. https://doi.org/10.1002/pul2.12316.

28. Ruigrok D, Meijboom LJ, Nossent EJ, Boonstra A, Braams NJ, van Wezenbeek J, et al. Persistent exercise intolerance after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2020;55(6): 2000109. https://doi.org/10.1183/13993003.00109-2020.

29. Kianzad A, Baccelli A, Braams NJ, Andersen S, van Wezenbeek J, Wessels JN, et al. Long-term effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics, cardiac function, and exercise capacity in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2024;43(4): 580–593. https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.11.011.

30. Iwase T, Nagaya N, Ando M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Acute and chronic effects of surgical thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(2): 188–192. https://doi.org/10.1136/hrt.86.2.188.

31. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *The European Respiratory Journal*. 2017;49(1): 1600016. https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016.

32. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Oya H, Uematsu M, Kyotani S, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(4): 340–345. https://doi.org/10.1136/heart.87.4.340.

33. Blanquez-Nadal M, Piliero N, Guillien A, Doutreleau S, Salvat M, Thony F, et al. Exercise hyperventilation and pulmonary gas exchange in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Effects of balloon pulmonary angioplasty. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2022;41(1): 70–79. https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.09.009.

34. Fukui S, Ogo T, Goto Y, Ueda J, Tsuji A, Sanda Y, et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2015;180: 66–68. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.187.

35. Jin Q, Luo Q, Yang T, Zeng Q, Yu X, Yan L, et al. Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty. *Respiratory Research*. 2019;20(1): 250. https://doi.org/10.1186/s12931-019-1211-y.

36. Matsuoka Y, Taniguchi Y, Miwa K, Sumimoto K, Tsuboi Y, Onishi H, et al. Assessment of oxygenation after balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2021;333: 188–194. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.002.

37. Shinkura Y, Nakayama K, Yanaka K, Kinutani H, Tamada N, Tsuboi Y, et al. Extensive revascularisation by balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension beyond haemodynamic normalisation. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;13(17): 2060–2068. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00157.

38. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty - A randomized controlled study. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 2020;29: 100579. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100579.

39. Kapitan KS, Clausen JL, Moser KM. Gas exchange in chronic thromboembolism after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 1990;98(1): 14–19. https://doi.org/10.1378/chest.98.1.14.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Tobias Lange für die hervorragende Betreuung und die Auswahl dieses sehr interessanten Themas. Während des gesamten Prozesses war trotz der örtlichen Entfernung immer Verlass auf einen konstruktiven Austausch.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Regensburg und der Universität Regensburg, die mich bei verschiedensten organisatorischen und praktischen Fragen z.B. dem Umgang mit der IT oder dem Aktenarchiv unterstützt haben, bedanken.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, meinen innigen Dank für ihre uneingeschränkte Unterstützung aussprechen.

11 Lebenslauf

Lebenslauf aus Datenschutzgründen entfernt.

12 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 02.05.2026