

Aus der Klinik und Poliklinik Innere Medizin V

Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. R. Bals

**Chronisch thromboembolische pulmonalen Hypertonie (CTEPH):
Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und präoperative Vorbehandlung mit
Bosentan vor pulmonaler Thrombendarteriektomie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2010

vorgelegt von: Leonid Kolossenko

geb. 15.10.1966 in Ishewsk, Rußland

INHALTSVERZEICHNIS

	Inhaltsverzeichnis	1
	Liste der Abkürzungen	2
1. ZUSAMMENFASSUNG		
1	Zusammenfassung	3
1	Summary	4
2. EINLEITUNG		
2.1	Definition der pulmonalen Hypertonie	5
2.2	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	5
2.3	Epidemiologie und Ätiologie	7
2.4	Pathophysiologie	8
2.5	Diagnostik der CTEPH	8
2.6	Prognose der CTEPH	16
2.7	Therapie der CTEPH	17
2.8	Ziele der Arbeit	20
3. PATIENTEN UND METHODEN		
3.1	Patienten	21
3.2	Messmethoden und Messgrößen	23
3.3	Statistische Methoden	25
4. ERGEBNISSE		
4.1	NYHA-Klassifikation	25
4.2	Hämodynamik	26
4.3	Blutgruppenverteilung	27
4.4	Stattgehabte und rezidivierende TVT	28
4.5	Tumoren in der Anamnese	29
4.6	Schilddrüsenfunktion	30
4.7	Offenes Foramen ovale, Anlage eines atrio-ventrikulären Shuntes, eines Schrittmachers, Splenektomie, offener Ductus Botalli, Atrium-/Ventrikelseptumdefekt	31
4.8	Hämoglobinopathie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	33
4.9	Beinverletzungen, Ulcera cruris, Abszesse/Phlegmone	33
4.10	Gerinnungsstörungen	34
4.11	Cerebrale Ischämie	36
4.12	Vergleich von Patienten mit CTEPH und Nicht-CTEPH	36
4.13	Verteilung von Koagulopathien bei Patienten mit CTEPH, Nicht-CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung und Patienten mit TVT	37
4.14	Verteilung von Blutgruppen bei Patienten mit CTEPH, Nicht-CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung	37
4.15	Charakteristik der Bosentan-Gruppe	39
4.16	Vergleich von Rechtsherzkatheterparametern bei Patienten mit CTEPH vor und nach der Therapie mit Bosentan	39
5. DISKUSSION		
5.1	Thrombophiles Risikoprofil bei Patienten mit CTEPH	42
5.2	Blutgruppe als Risikofaktor	44
5.3	TVT als Risikofaktor zur Thrombophilie	45
5.4	Schilddrüsenfunktionsstörung als Risikofaktor	45
5.5	Malignome als Risikofaktor	46
5.6	Weitere mögliche Risikofaktoren	46
5.7	Vorbehandlung mit Bosentan vor der pulmonalen Thrombendarteriektomie	46
5.8	Schlußfolgerungen	51

6. LITERATURVERZEICHNIS	53
7. DANKSAGUNG	61
8. LEBENSLAUF	62
9. PUBLIKATIONEN	63

Liste der Abkürzungen

CTEPH	chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
OR	odds ratio
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAPsys	systolischer pulmonalarterieller Druck
PAPdia	diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAPm	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PCm	mittlerer pulmonalcapillärer Druck
PEA	pulmonale Thrombendarteriektomie
PHT	pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RAPm	mittlerer rechtsatrialer Druck
TVT	tiefe Venenthrombose
ASD	Vorhofseptumdefekt
VSD	Ventrikelseptumdefekt
PDA	persistierender Ductus arteriosus

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei 180 Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), die zur Evaluation der Möglichkeit einer pulmonalen Thrombendarteriektomie im Universitätsklinikum Homburg untersucht wurden, zu erfassen und mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 56 Patienten mit anderen Formen der PHT zu vergleichen. Weiter wurde bei 11 Patienten mit Indikation zur PEA die Wirkung einer präoperativen Therapie mit Bosentan untersucht.

Bei 48 Patienten (26,7%) mit CTEPH wurde eine Gerinnungsstörung gefunden. Die Verteilung der Koagulopathien war bei Patienten mit CTEPH ähnlich wie bei Patienten mit TVT. 12 Patienten des Kollektivs (6,7%) wiesen verschiedene Kombinationen dieser Koagulopathien auf. Die Verteilung der Koagulopathien bei Patienten mit Nicht-CTEPH entsprach der Verteilung in der Normalbevölkerung. Anamnestisch bestand eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) bei fast 60% der Patienten (n= 106) und rezidivierende TVTs bei fast 40% der Patienten (n=74) mit CTEPH. Etwa 10% der CTEPH-Patienten hatten anamnestisch Beinverletzungen bzw. Operationen an unteren Extremitäten und ca. 10% der Patienten litten an einer chronischen venösen Insuffizienz bzw. an einem postthrombotischen Syndrom.

Wir fanden Hinweise darauf, dass eine Schilddrüsenfunktionsstörung ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer CTEPH ist, denn 38 Patienten (21%) erhielten eine Schilddrüsen substitutionstherapie bei behandelter Hyperthyreose (n= 21), Hypothyreose (n=16) und Thyreoiditis (n=1). In der Gruppe der Nicht-CTEPH-Patienten erhielten nur 5 Patienten (2,7%) eine Schilddrüsen substitutionstherapie ($p < 0,05$). Wahrscheinliche Risikofaktoren für CTEPH sind eine Splenektomie, ein atrio- bzw. peritoneo-ventrikulärer Shunt und ein Tumor. Die Blutgruppe 0 ist möglicherweise ein protektiver Faktor und das Vorliegen einer Nicht-0-Blutgruppe (Blutgruppe A, AB oder B) ist wahrscheinlich ein Risikofaktor für die Entwicklung einer CTEPH. Nur 27% der Patienten mit CTEPH (n=45) hatten die Blutgruppe 0 im Vergleich zu 43% der Patienten mit Nicht-CTEPH ($p < 0,001$) und zu 39% in der mitteleuropäischen Bevölkerung.

Unter präoperativer Vorbehandlung mit Bosentan über 3,9 Monate (range 2-7,5 Monate) kam es bei 9 von 11 Patienten zum Absinken des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR vor Therapie $1177 \text{ dyn sec cm}^{-5}$, unter Therapie $942 \text{ dyn sec cm}^{-5}$) bei Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten. Möglicherweise lässt sich durch eine Vortherapie mit spezifischen pulmonal drucksenkenden Medikamenten die peri- und postoperative Letalität und Morbidität verbessern.

Summary

The aim of this study was to investigate the risk factors and associated diseases of 180 patients with chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension (CTEPH) who underwent evaluation for pulmonary thrombendarterectomy (PEA) and to compare them with those of a control group of 56 patients with other forms of PHT. In addition hemodynamic effects of a pretreatment with bosentan were investigated in 11 patients with an indication for PEA.

In 48 patients (26,7 %) a coagulopathy was found. The prevalence of the coagulation disturbances was the same as in patients with deep venous thrombosis (DVT). 12 patients (6,7 %) had a combination of different coagulation disturbances. In the patients with Non-CTEPH no increase in coagulation defects was observed compared to the normal population. A history of DVT was found in 60 % (n=106) of the patients, two third (n=74) had a second or more DVTs.

In about 10 % of the CTEPH patients, various leg injuries or surgery of the lower limbs were found. About 10 % of the patients had a chronic venous insufficiency (CVI) or a postthrombotic syndrome.

We found a disturbance in thyroid function in 38 patients (21%) with substitution of thyroid hormon. In the group of non-CTEPH patients only 5 patients (2,7%) ($p < 0,05$) received thyroid hormon substitution. Splenectomy, atrioventricular shunts as well as a history of a malignant tumour as potential risk factors for CTEPH.

The blood group 0 may be a protective factor while the blood group A and the other non-0 blood groups may be risk factors for CTEPH. Only 45 patients (27%) with CTEPH had the blood group 0, while it was found in 43% of the non-CTEPH patients ($p < 0,001$) and is present in 39 % of the population of Central Europa

Preoperative therapy with bosentan over 3,9 months (range 2-7,5 months) resulted in a decrease in pulmonary vascular resistance in 9 of 11 patients (PVR before therapy $1177 \pm 418 \text{ dyn sec cm}^{-5}$, under therapy $942 \pm 296 \text{ dyn sec cm}^{-5}$) and an improved performance status. A pretreatment with PAH-specific medications may have a positive influence on post-operative outcome.

2. Einleitung

Nach einer durchgemachten Lungenembolie kommt es normalerweise, wenn der Patient die Lungenembolie überlebt, zu einer kompletten Lyse des Embolus. Bei einem kleinen Teil der Patienten entwickelt sich jedoch das klinische Bild der CTEPH. Hierbei entsteht ein narbiger Umbau des Embolus mit Ausbildung der pulmonalen Hypertonie (Fedullo et al., 2000).

2.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist definiert durch eine chronische Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes > 25 mmHg in Ruhe, bei Druckwerten zwischen 20 und 24 mmHg spricht man von einer grenzwertigen pulmonalen Hypertonie (Galie et al. 2009). Dabei kommt es meist zu einem nachfolgendem Cor pulmonale (Rechtsherzhypertrophie) als Folge eines Anstieges des pulmonal vaskulären Widerstandes. Die Erkrankungen des linken Herzens einschließlich primärer Myokarderkrankungen und Herzklappenfehler mit pulmonaler postkapillärer Hypertonie führen über eine postkapilläre pulmonale Hypertonie ebenfalls zur Schädigung des rechten Herzens und werden definitionsgemäß nicht dem Cor pulmonale zugeordnet.

Die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch eine erworbene Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (PAPm) durch Obstruktion der Pulmonalarterien.

2.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2009)

Abhängig von der Grunderkrankung und der pathophysiologischen Zuordnung wurden in der Evian-Klassifikation aus dem Jahr 1998 fünf Krankheitsgruppen gebildet und in der Venedig-Klassifikation 2003 und der Dana Point Klassifikation 2008 weiter entwickelt (Galie et al. 2009).

Die Gruppe „pulmonal-arterielle Hypertonie“ (PAH) wird von der „pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen“, den „Erkrankungen der Lungen / Hypoxie“ und der „chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie“ unterschieden. In einer

fünften Gruppe werden seltene Krankheiten mit direktem Befall der Lungengefäße subsumiert. Die idiopathische PAH (IPAH) ist dadurch definiert, daß alle anderen in Tabelle 1 genannten Auslöser bzw. Erkrankungen ausgeschlossen sind. In der Dana Point Konferenz wurden einige Änderungen gegenüber der Venedig-Klassifikation beschlossen. Sind in einer Familie mindestens 2 Mitglieder betroffen (etwa 4-6% der Patienten mit iPAH), spricht man von einer familiären PAH. In Dana Point wurde vorgeschlagen, dass die Erkrankung bei Patienten, die eine kausale Genmutation tragen, als „vererbliche“ PAH (heritable PAH, HPAH) bezeichnet wird.

Die pulmonale veno-okklusive Erkrankung und die pulmonale kapilläre Hämangiomatose wurden in eine eigene Untergruppe der PAH überführt, und einige hämatologische Krankheiten wurden der PAH zugerechnet. Während in der Venedig-Klassifikation die CTEPH in die Untergruppen peripher und zentral eingeteilt wurde, gibt es jetzt nur noch eine Gruppe IV ohne Unterteilung.

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie gemäß WHO-Weltkonferenz, Dana Point

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 Idiopathisch (IPAH)
- 1.2 Hereditär (HPAH)
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, Endoglin (mit oder ohne M. Osler)
 - 1.2.3 unbekannt
- 1.3 Medikamenten- / Drogen-induziert
- 1.4 Assoziiert mit (APAH):
 - 1.4.1 Kollagenosen
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portale Hypertension
 - 1.4.4 Kongenitale Hererkrankungen
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 chronische hämolytische Anämie
- 1.5 Persistierende PHT des Neugeborenen

1'. Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2. PH bei Linksherzerkrankungen

- 2.1 Systolische Herzinsuffizienz
- 2.2 Diastolische Herzinsuffizienz
- 2.3 Linksseitige Herzklappenerkrankungen

3. PH bei Lungenerkrankungen/Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 andere Lungenkrankheiten mit gemischter Ventilationsstörung
- 3.4 Schlafassoziierte Atmungsstörungen
- 3.5 alveoläre Hypoventilation
- 3.5 Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen
- 3.6 Pulmonale Entwicklungsstörungen

4. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. PH bei unklarer/multifaktorieller Ursache

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen
- 5.2 Systemerkrankungen (Sarkoidose, Langerhanszellgranulomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis)
- 5.3 Metabolische Erkrankungen (Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen)
- 5.4 Sonstige (TU-Obstruktion, fibr. Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Dialyse)

2.3 Epidemiologie und Ätiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Eine CTEPH entwickelt sich am häufigsten nach oft klinisch stumm verlaufenden Lungenembolien (Riedel et al. 1982, Pengo et al. 2004).

Bis jetzt existierten wenig Daten über die Inzidenzen der CTEPH, die früher mit 0,1 % als seltene Folgeerkrankung nach durchgemachter Lungenembolie galt. 2004 wurde im New England Journal eine Studie veröffentlicht, in der Pengo et al. zeigten, dass 3,8% der Patienten mit Lungenembolie innerhalb von 2 Jahren eine CTEPH entwickelten.

Wenn man von jährlich 200 000 Lungenembolien in Deutschland ausgeht und bedenkt, dass 7-15% der Fälle tödlich sind, bleiben ca. 170 000 nichtletale Embolien jährlich, von denen rein rechnerisch 6000 Patienten eine pulmonale Hypertonie entwickeln müssten. Bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% müsste es in Deutschland ca. 15000-18000 behandlungsbedürftige Patienten mit CTEPH geben.

2.4 Pathophysiologie

In der Folge einer akuten Lungenembolie findet sich normalerweise eine vollständige Resorption des thrombotischen Materials oder nur minimale Residuen. Bei der CTEPH liegt initial eine Lungenembolie mit *inkompletter Lyse* vor. Zuerst zeigt sich die Organisation des thrombotischen/embolischen Materials. Dabei ist nicht geklärt, ob eine einzige Embolie ausreicht oder ob rezidivierende Embolien für die Ausbildung des Krankheitsbildes erforderlich sind. Im weiteren Verlauf kommt es zur Invasion von Fibroblasten und Kapillarknospen (Wagenvoort, 1995) und Umwandlung in Bindegewebe mit Schrumpfung sowie partieller Rekanalisation.

Das führt zur Stenosierung im perfundierten Lungengefäßbett und zur sekundären hypertensiven vaskulären Veränderung, mit daraus resultierendem Anstieg des PAP, PVR, Abfall des HZV und pO_2 , und es entwickelt sich ein Cor pulmonale.

Es gibt auch andere Theorien zur Entstehung der CTEPH, bei einem Teil der Patienten besteht möglicherweise eine andere Pathophysiologie. Egermayer et al., 2000, stellten die alternative Hypothese auf, dass als Ursache der CTEPH eine pulmonale Arteriopathie mit in-situ-Thrombosierung zu sehen ist. Möglicherweise wird die resultierende pulmonale Hypertonie zusätzlich durch eine in situ-Thrombose aggraviert. Diskutiert wird auch die Rolle eines Defektes im Fibrinolyse-System (Fedullo et al. 2000).

2.5 Diagnostik der CTEPH

2.5.1 Anamnese und klinischer Befund

Die frühen Symptome der CTEPH sind in aller Regel uncharakteristisch und werden vielfach lange Zeit ignoriert. Anamnestisch liegt eine stattgehabte Lungenembolie vor, die jedoch häufig nicht erkannt wird, danach folgt ein fast stets längeres Latenzstadium -

asymptomatisches Intervall (Monate bis Jahre), Symptome treten meist erst auf, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck das Doppelte der Norm überschritten hat.

Auch dann werden die Beschwerden vom Patienten und vom behandelnden Arzt oft nicht bewusst zur Kenntnis genommen oder zunächst im Sinne eines „psychovegetativen Erschöpfungssyndroms“ interpretiert. Weitere häufig gestellte Diagnosen sind z. B. Trainingsmangel, interstitielle Lungenerkrankung, Kardiomyopathie, KHK.

Im Vordergrund der Beschwerden der Patienten mit CTEPH steht fast immer die Luftnot bei Belastung, die typischerweise erstmalig im Rahmen einer ungewohnten körperlichen Belastung oder im Rahmen eines pulmonalen Infektes auffällt. Auf genaues Befragen wird auch öfter ein belastungsabhängiger thorakaler Schmerz oder Druck angegeben, der jedoch selten im Vordergrund steht. Das gleiche gilt für eine allgemeine Müdigkeit, die mehr als ein vermindertes Durchhaltevermögen und seltener als ein vermehrtes Schlafbedürfnis zu verstehen ist.

Einige Patienten erleben zuweilen rezidivierende Synkopen unter Belastung und bei Hustenattacken als Erstmanifestation ihrer Erkrankung. Eine häufig geäußerte Beschwerde ist eine besondere Mühe, Tätigkeiten in gebückter Haltung auszuüben (Schuhe binden). Häufig zeigt sich ein trockener, unproduktiver Husten, manchmal Hämoptysen und Heiserkeit.

Bei der *körperlichen Untersuchung* findet man oft eine Lippenzyanose, auch bei noch normaler Sauerstoffsättigung. Die Halsvenen können bei Tricuspidalinsuffizienz eine pulssynchrone Pulsation und bei rechtsventrikulärer Dekompensation eine vermehrte Füllung zeigen. Über dem Jugulum ist, unabhängig von der Tricuspidalinsuffizienz, häufig eine Doppelpulsation zu erkennen. Diese wird durch reflektierte venöse Pulswellen im Rahmen der veränderten rechtsventrikulären Füllung erklärt.

Die Auskultation des Herzens zeigt häufig ein systolisches Geräusch mit einem punctum maximum über dem 3.-5- ICR links parasternal. Dieses Geräusch wird weder in die Axilla noch in die Carotiden fortgeleitet und entspricht dem Tricuspidalreflux. Bei lange bestehender pulmonaler Hypertonie ist zusätzlich häufig ein decrescendo Diastolikum auskultierbar (Graham Steel Geräusch), welches einer Pulmonalinsuffizienz

bei Dilatation des Truncus pulmonalis entspricht. Oft ist ein fixiert gespaltener zweiter Herzton oder ein Galopprrhythmus zu auskultieren.

Das Abdomen ist in aller Regel zunächst unauffällig, im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann ein ein Ascites auftreten. Die Leber ist bei Rechtsherzinsuffizienz vergrößert und zeigt eine Pulsation (prognostisch ungünstiges Zeichen).

Die Lunge weist in aller Regel einen normalen Auskultationsbefund auf. Gelegentlich lässt sich in Expirationslage ein Strömungsgeräusch über den paravertebralen Lungenabschnitten auskultieren, das wahrscheinlich durch einen vermehrten Fluss der Bronchialarterien bedingt ist.

Die Beine weisen bei Rechtsherzinsuffizienz Ödeme auf. Ein postthrombotisches Syndrom muß den Verdacht auf eine Lungenembolie lenken.

2.5.2. Technische Untersuchungen

2.5.2.1 Labor

Während das Differentialblutbild in aller Regel unauffällig ist, zeigt das rote Blutbild häufig Auffälligkeiten. Die Hämoglobinkonzentration liegt meist im oberen Normbereich. Ein steigender Bilirubinspiegel zeigt eine zunehmende rechtsventrikuläre Dekompensation an. Das sensibelste Zeichen einer abnehmenden Lebersyntheseleistung ist aber ein sinkender Marcumarbedarf. Manche Patienten benötigen schließlich nur noch 1,5 Tbl. Marcumar pro Woche (4,5 mg Phenprocoumin) (Olschewski et al., 2000).

2.5.2.2. Lungenfunktion

Die Lungenfunktion kann völlig normal sein, im Mittel sind allerdings die statischen und dynamischen Lungenvolumina geringgradig eingeschränkt. Die Vitalkapazität ist auf 80% der Norm reduziert. Dabei besteht häufig eine eingeschränkte expiratorische

Flussvolumenkurve, der Atemwegswiderstand kann leicht erhöht sein (Morris et al., 1996).

2.5.2.3. CO-Diffusionskapazität

Die Mehrzahl der Patienten weist eine Reduktion der Diffusionskapazität auf. Es ist keine eindeutige Korrelation zur Schwere der Erkrankung oder Begleitbefunden zu erkennen.

2.5.2.4. Blutgasanalyse

Symptomatische Patienten weisen fast immer eine Hypokapnie auf (mittlerer $p\text{CO}_2$ bei 30 mmHg). Der $p\text{CO}_2$ korreliert aber nicht signifikant mit der Hämodynamik. Der $p\text{O}_2$ hängt von Ventilations-Perfusionsverteilungsstörungen innerhalb der Lunge und zusätzlich von einem häufigen rechts–links Shunt über ein offenes Foramen ovale ab. Daher ist der $p\text{O}_2$ individuell sehr verschieden.

2.5.2.5. Spiroergometrie

Typische Merkmale der pulmonalen Hypertonie in der Spiroergometrie im Vergleich zum Normalbefund sind die Verminderung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}\text{O}_2\text{max}$), ein steilerer Verlauf der linearen Beziehung von Ventilation zu CO_2 -Abgabe (der VE/VCO_2 -slope), sowie der deutliche Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter Belastung (Olschewski et al. 2006). Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben typischerweise eine erhöhte Ventilation in Ruhe und einen vermehrten Ventilationsanstieg unter Belastung mit erhöhten Atemäquivalenten (VE/VO_2 , VE/VCO_2). Auch der bei Gesunden zu beobachtende Abfall der Atemäquivalente bei Belastungsbeginn ist bei Patienten mit symptomatischer PAH oft vermindert oder tritt gar nicht auf. Passend zu diesen Veränderungen ist der arterielle $p\text{CO}_2$ in Ruhe und unter

Belastung meist erniedrigt und sowohl der VE/VCO_2 -Quotient als auch die VE/VCO_2 -Relation unter Belastung (der sogenannte VE/VCO_2 -slope) sind gegenüber Kontrollpersonen signifikant erhöht. Patienten mit CTEPH haben eine deutliche Differenz zwischen $paCO_2$ und $PETCO_2$ bei deutlich erniedrigtem $PETCO_2$. Dies erklärt sich durch die reduzierte pulmonale Perfusion und über belüftete aber nicht perfundierte Lungenareale (vergrößerter Totraum).

2.5.2.6. Elektrokardiographie

Der Grundrhythmus ist in aller Regel ein normofrequenter bis mäßig beschleunigter Sinusrhythmus. Das **P** ist in II, III und aVF betont in Abhängigkeit von der Dilatation des rechten Vorhofes. Gelegentlich tritt intermittierendes oder chronisches Vorhofflimmern auf. Dies muss auch den Verdacht auf eine zusätzliche kardiale Erkrankung lenken. Der Lagetyp ist fast immer nach rechts gerichtet, in leichteren Fällen kommen aber auch andere Lagetypen vor. Das **S** in Ableitung I ist dabei vertieft und verbreitert und entspricht einer Verzögerung der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung. Diese kommt besonders gut in Ableitung V1 als inkompletter Rechtsschenkelblock zur Darstellung. Damit geht auch ein persistierendes **S** bis V6 einher. Die Erregungsrückbildung zeigt bei fortgeschrittenem Krankheitsbild praktisch immer typische „schneeschaufelartige“ **ST**-Streckensenkungen in V2-V4 und häufig in II, III und aVF (Raymond et al., 2002, Olschewski et al. 2006).

2.5.2.7. Echokardiographie

Die Echokardiographie besitzt von allen nichtinvasiven Methoden zur Beurteilung einer pulmonalen Hypertonie die höchste Sensitivität und Spezifität. Im Rahmen der Dana Point Konferenz wurde zum Screening einer PHT die dopplersonographische Messung der Geschwindigkeit des Tricuspidal-Reflux-Jets zur Schätzung des systolischen Druckes in der Pulmonalarterie vorgeschlagen (Normal: < 2,8 m/s, leichte PHT: 2,8 - 3,4 m/s, \geq mittelgradige PHT: >3,4 m/s). Weitere Parameter sind die rechtsventrikuläre

Ejektionszeit, rechtsventrikuläre Volumina und der Zeitpunkt der mitsystolischen Deseleration der rechtsventrikulären Ejektion (Galie et al. 2009). Ein vergrößerter rechter Vorhof, ein geringer enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, das Auftreten einer trikuspidalen Insuffizienz oder eines Perikardergusses sowie die Verschlechterung der globalen rechtsventrikulären Pumpfunktion, welche z.B. mit Hilfe der TAPSE (tricuspidal annular plane systolic excursion) quantifiziert werden kann, sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Der pulmonale Druck selbst hat keine prognostische Bedeutung. (Olschewski et al. 2006, Ribeiro et al., 1999).

2.5.2.8. Röntgen-Thorax

Die Röntgenaufnahme im p.a. Strahlengang zeigt bei Patienten mit CTEPH fast immer ein dilatiertes Pulmonalsegment und dilatierte zentrale Pulmonalarterien. Es können sich Areale mit Hypo- bzw. Hyperperfusion mit Asymmetrie der großen Pulmonalarterien zeigen. Bei fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie ist die Herzsilhouette im p.a. Strahlengang verbreitert.

In der seitlichen Aufnahme ist meist eine verlängerte sternale Kontaktfläche als Hinweis auf eine rechtsventrikuläre Vergrößerung zu erkennen. Pleurale Veränderungen weisen auf eine abgelaufene Pleuritis nach Lungenembolie hin.

2.5.2.10 Lungenszintigraphie

Eine Ventilations/Perfusionsszintigraphie der Lunge ist das wichtigste Screening-Instrument zum initialen Nachweis einer CTEPH. Bei jedem Patienten mit nicht geklärter PH wird eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie empfohlen, um eine CTEPH auszuschließen. Eine normale Ventilations-Perfusionsszintigraphie schließt eine CTEPH aus. Eine Multidetektor-CT-Angiographie ist indiziert, wenn die Ventilations-Perfusionsszintigraphie unspezifisch ist oder Perfusionsdefekte zeigt.

Aussagen über den Schweregrad der Gefäßobstruktion lässt die Szintigraphie nicht zu, da diese die vaskuläre Obstruktion unterschätzt (Ryan et al., 1988).

2.5.2.9. Computertomographie (CT) Thorax

Eine Computertomographie des Thorax sollte bei pulmonaler Hypertonie in Spiraltechnik mit zusätzlichen HR-CT Schnitten durchgeführt werden. Hiermit lässt sich das chronisch-thrombotische Material in dilatierten zentralen Pulmonalarterien (s. Abbildung 5) sowie der Kollateralfluss über Bronchialarterien und entsprechende Mosaikperfusion des Lungenparenchyms darstellen (Kings et. al, 1998). Die Sensitivität für den Nachweis einer chronischen Lungenembolie in den zentralen Pulmonalarterien scheint dabei etwas geringer zu sein als bei der akuten Lungenembolie. In den Segmentarterien beträgt die Sensitivität nur 65 - 70%, in den Subsegmentarterien ist keine sichere Diagnose möglich. Durch Verwendung eines mehrzeiligen Gerätes (Multislice CT) wird die gleichzeitige Erfassung von mehreren Schichten in kürzerer Zeit möglich, hierdurch wird bei hoher Ortsauflösung eine verbesserte Sensitivität in den peripheren Gefäßen erreicht (Schoepf, U. J et al. 2003). Im hochauflösenden CT des Thorax (HR-CT) ist eine Mosaikperfusion mit dilatierten Gefäßen in Arealen erhöhter Dichte und kleinen oder fehlenden Gefäßen in Arealen verminderter Dichte pathognomonisch für die CTEPH (Bergin et al. 1997).

Abbildung 1: Thrombotisches Material in der rechten und linken Pulmonalarterie mit massiver Dilatation der Pulmonalarterie (CT-Bild aus der Abteilung für Radiologie, Universitätsklinikum Homburg)



Die *Kernspintomographie* konkurriert zunehmend mit der Angio-CT, der Angiographie und der Szintigraphie in der bildgebenden Diagnostik der PH, erreicht aber noch nicht

die gleiche Detailauflösung. Sie übertrifft dagegen die Echokardiographie in der quantitativen Analyse der rechtsventrikulären Funktion (Olschewski et al. 2003).

2.5.2.11 Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie ist zur Diagnostik einer PAH bzw. zum Ausschluß einer CTEPH heute meist nicht mehr erforderlich. Für die Operationsplanung bei CTEPH ist sie dagegen obligatorisch (seitengetrennt in mindestens 2 Ebenen), sollte aber spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Die konventionelle Katheter-Angiographie mit direkter seitengetrennter Kontrastmittel-Bolusinjektion in die Pulmonalarterien stellt den Standard für die Beurteilung der Operabilität der CTEPH dar. Dabei ist zu beachten, dass für die gesamte Untersuchung eine relativ hohe Kontrastmittelmenge gebraucht wird (ca. 170-200 ml Pulmonalisangiographie, Sondierung der Bronchialarterien 20-30 ml, ggf. Koronarangiographie 20-40 ml), dies kann mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden sein, da ein größerer Kontrastmittelbolus zur pulmonalarteriellen Krise mit starkem Anstieg des Pulmonalisdruckes und akutem Rechtsherzversagen führen kann. Typische Zeichen der CTEPH in der Angiographie sind sogenannte „Pouch“-Defekte (unscharf begrenzte Füllungsdefekte), pulmonalarterielle Bänder, Unregelmäßigkeiten der Intima, abrupte Verengungen der Arterien mit poststenotischen Dilatationen sowie komplette Obstruktion von lobulären oder segmentalen Gefäßen (Auger et al., 1992). Die Pulmonalisangiographie erlaubt eine genaue Lokalisation der Gefäßobstruktionen zur Beurteilung der Operabilität. Zu weit distal gelegene Obstruktionen sind einer pulmonalen Thrombendarteriektomie unzugänglich.

2.5.2.12 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist unerlässlich zur Diagnosesicherung und Quantifizierung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie.

Die Messungen während der Katheteruntersuchung sollen die folgenden Messwerte beinhalten: den mittleren rechtsatrialen Druck (RAPm), den systolischen, diastolischen und mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAPsys und PAP dia), den pulmonal-arteriellen Wedge-Druck (PAWPm), das Herzzeitvolumen (HZV) und die zentralvenöse

Sättigung. Aus PAPm, PCm und HZV lässt sich der pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR) errechnen.

2.5.3 Differentialdiagnostik der CTEPH

Differentialdiagnostisch müssen folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden:

- Chronische pulmonale Hypertonien anderer Genese, z. B. primäre pulmonale Hypertonie mit zentraler Thrombenbildung
- Sarkom der A. pulmonalis
- Akutes Rechtsherzversagen bei
 - Herzinfarkt
 - Aortendissektion
 - Perikardtamponade
 - Akute Rechtsherzinsuffizienz bei Linksherzerkrankungen
- interstitielle Lungenerkrankungen
- neoplastische Gefäßwandinfiltrationen
- Arteriitis der Aa. pulmonales
- kongenitale Vitien mit Rechts-Links-Shunt

Die Unterscheidung von der PAH geschieht bei den proximalen Lungenembolien relativ einfach anhand der Lungenszintigraphie und des Spiral-CTs bzw. der Pulmonalisangiographie. Die Diagnose der peripheren Lungenembolie gestaltet sich hingegen zuweilen sehr schwierig. Hier ist die Lungenszintigraphie ein sehr sensitives Verfahren, während die Sensivität des Spiral-CT abhängig von der Auflösung des Gerätes ist. Goldstandard ist die Pulmonalisangiographie, allerdings ist auch bei dieser Methode die Sensivität und Spezifität von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Bergin et al. 1997).

2.6 Prognose der CTEPH

Die Prognose der CTEPH wird entscheidend bestimmt durch den pulmonal-arteriellen Mitteldruck. Die einzige größere Studie zur Prognose der CTEPH von Riedel et al. 1982 stammt aus den 80-er Jahren. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in dieser Arbeit bei 30% bei PAPm>30 mmHg und nur bei 10% bei PAPm>50 mmHg. Die aktuelle

Prognose ist durch moderne medikamentöse Therapie sehr wahrscheinlich als besser einzuschätzen, allerdings fehlen die Daten dazu bis jetzt.

2.7 Therapie der CTEPH

2.7.1 Die pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA)

Therapie der Wahl ist die pulmonale Thrombendarteriektomie, hierdurch lässt sich eine signifikante Senkung des pulmonalen Widerstandes bis hin zur Normalisierung der Hämodynamik erreichen. Die Indikation zur Operation stellt sich bei einem symptomatischen Patienten mit einem PAP von mehr als 25 mmHg und eingeschränkter Leistungsfähigkeit in der NYHA-Klasse II bis NYHA IV, wenn eine proximale CTEPH mit erreichbaren Läsionen in der Segmentarterienebene vorhanden ist. Wichtig bei der Indikationsstellung ist die sorgfältige Abschätzung des Verhältnisses von hämodynamischer Beeinträchtigung und angiographisch nachweisbarem Ausmaß der Obstruktion. Nicht jeder technisch operable Patient profitiert von dem Eingriff, es muss eine deutliche Senkung des PVR zu erreichen sein. Kontraindikationen zur PEA sind periphere Embolien, die chirurgisch nicht erreicht werden können, sowie schwere Begleiterkrankungen. Die Operation wird unter Einsatz der Herzlungenmaschine bei absolutem Kreislaufstillstand und in der tiefen Hypothermie (20°C) durchgeführt. Die Operationsmethode, nach vorheriger medianer Sternotomie, ist eine bilaterale Thrombendarteriektomie, bei der das thrombotische Material samt neugebildetem Endothel herausgeschält und anschließend entfernt wird. Die Identifikation der richtigen Dissektionsschicht verlangt ein großes Maß an Erfahrung. Eine zu tiefe Präparation resultiert in der Perforation des Gefäßes, eine zu oberflächliche in einer ineffektiven Desobliteration. Nach Wiedererwärmung des Patienten erfolgt die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation. Hauptkomplikationen in der postoperativen Phase sind das Reperfusionsoedem und das Rechtsherzversagen auf dem Boden einer schweren residuellen pulmonalen Hypertonie. In Zentren mit Erfahrung in der operativen Therapie der CTEPH beträgt die perioperative Mortalität 5-10% (Jamieson 2000, Darteville et al 2004, Tscholl et al. 2001). Es besteht eine direkte Korrelation zwischen präoperativem PVR und perioperativer Mortalität, bei einem PVR von 900-1200 dyn sec cm₋₅ steigt

das Risiko auf 10 % und bei höheren pulmonalvaskulären Widerständen sogar auf 20 % (Darteville et al. 2004). Die residuelle postoperative PHT ist der wichtigste postoperative Prediktor für Todesfälle (Tscholl et al., 2001).

Nach einer Analyse von Archibald et al., 1999 leben nach 6 Jahren 75% der operierten Patienten. Die Mehrzahl (96%) der Patienten berichtet über eine deutliche Abnahme der Dyspnoesymptomatik (93% der Patienten weisen Dyspnoe-Grad I oder II nach WHO auf) und Zunahme ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. 90% der Patienten kommen ohne Langzeitsauerstofftherapie aus. 43% der Patienten sind postoperativ wieder erwerbstätig (präoperativ nur 17%).

Die PEA führt zur deutlichen Verbesserung der Hämodynamik mit Anstieg des HZV und Absinken des PVR und PAPm (Archibald et al., 1999, Tscholl et al. 2001) (s. Abbildung 2).

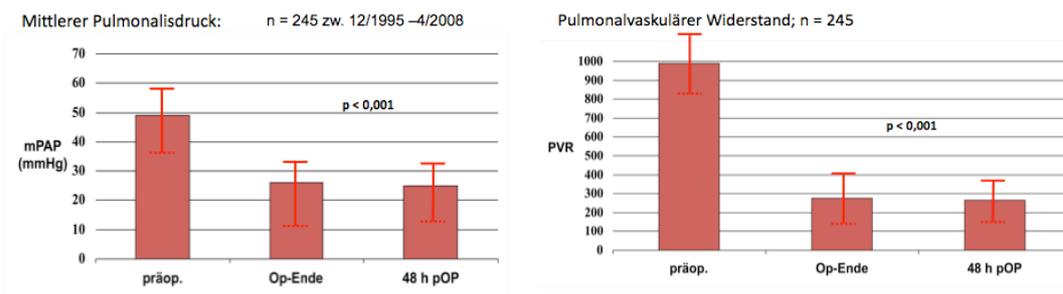


Abbildung 2: Absinken des PAPm und PVR nach PEA bei 245 Patienten, die zwischen Dezember 1995 und April 2008 in der Abteilung Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie Homburg von Professor Schäfers operiert wurden.

In etwa 10% der Fälle verbessern sich diese hämodynamischen Parameter bei fortgeschrittenem Gefäßumbau trotz durchgeführter PEA nicht. Die Resultate sind vom Alter, von den präoperativen hämodynamischen Verhältnissen, von der Lokalisation der Thromben und von der Komorbidität des Patienten abhängig (Tscholl et al. 2001).

2.7.2 Körperliche Schonung und Bewegungstherapie

Herausstechendes Merkmal der CTEPH ist der erhöhte pulmonale Widerstand und die Unfähigkeit zur Gefäßrekrutierung unter körperlichen Belastung. Dies führt zu einem massiven Anstieg des pulmonalen Drucks und einer entsprechenden Mehrbelastung

des rechten Ventrikels bei jeder körperlichen Arbeit. In dieser Situation kann es sogar zu einer Belastungssynkope kommen.

Weniger stark wirksam auf die Hämodynamik sind kurzfristige Belastungen der Muskulatur oder Belastungen von kleinen Muskelgruppen. Dies kann man sich bei einem gezielten Muskeltraining zunutze machen, um eine fortschreitende Muskelatrophie aufzuhalten und Kraftreserven aufzubauen, die die Lebensqualität, Prognose und Belastbarkeit positiv beeinflussen (Merelez et al. Circulation, 2006).

2.7.3 Konservative medikamentöse Therapie

Während man bis vor kurzem davon ausging, dass eine medikamentöse Therapie bei CTEPH aufgrund der mechanischen Obstruktion der Lungenstrombahn nicht erfolgreich ist, gibt es zunehmende Evidenz, dass eine medikamentöse Therapie bei peripherer CTEPH genauso wirksam wie bei pulmonal-arterieller Hypertonie sein kann. Therapieziel ist neben der Behebung der Vasokonstriktion ein Entgegenwirken der Vasoproliferation. Das Ausmaß der strukturellen Veränderungen hat dabei wahrscheinlich eine entscheidende Bedeutung für die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf medikamentös zu beeinflussen. Bisher gibt es in Europa keine zugelassene Substanz zur medikamentösen Therapie der CTEPH. Im klinischen Alltag werden CTEPH-Patienten in PH-Zentren jedoch im off label use mit spezifischen pulmonal-drucksenkenden Medikamenten behandelt. Dabei bleibt jedoch noch zu klären, wann diese Therapie indiziert ist. Zur medikamentösen Therapie einer CTEPH stehen derzeit folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

Antikoagulation

Für alle Patienten mit CTEPH gilt sowohl bei alleiniger medikamentöser Therapie als auch nach pulmonaler Endarterektomie die Therapieempfehlung, bei fehlenden Kontraindikationen eine lebenslange Antikoagulation durchzuführen (Höper 2006). Therapie der Wahl ist die Gabe eines Kumarinderivats (Phenprocoumon oder Warfarin) mit dem Ziel, die Prothrombinzeit auf eine INR von 2,0-3,0 zu verlängern.

Sauerstofflangzeittherapie

Für die Patienten mit CTEPH wird empfohlen, bereits unterhalb eines arteriellen pO₂ von 65 mm Hg mit einer O₂-Langzeittherapie zu beginnen. Dadurch wird das Sauerstoffangebot in der Peripherie gesteigert, was allen Organen, insbesondere aber auch dem stark belasteten rechten Ventrikel und der Atemmuskulatur zugute kommt.

Diuretika

Bei Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz ist eine schonende diuretische Behandlung indiziert, Diuretika führen vorzugsweise zur Verminderung der Vorlast (cave! Abfall des HZV) und zusätzlich zur Verminderung des peripheren Widerstandes und damit der Nachlast. Eine schonende diuretische Behandlung ist bei der Rechtsherzinsuffizienz indiziert, die jedoch weder zu einer zu starken Senkung der Vorlast mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens noch zu einem Anstieg des Hämatokrits mit Zunahme der Blutviskosität führt sollte. Unter Therapie mit Diuretika muss auf Kalium- und Magnesiumverlust geachtet werden und bei Bedarf substituiert werden.

2.7.4 Lungentransplantation

Bei Patienten mit CTEPH kann in ausgewählten Einzelfällen unter Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien die Indikation zur Transplantation gegeben sein, wenn eine pulmonale Thrombendarterektomie nicht möglich ist oder nicht erfolgreich war und die medikamentöse Therapie ausgeschöpft wurde. Es darf nicht vergessen werden, dass Langzeitergebnisse eine begrenzte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %) zeigen, eine erhebliche Komorbidität besteht und geeignete Spenderorgane nicht in ausreichender Anzahl verfügbar sind. Eine Lungentransplantation sollte daher erst nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen durchgeführt werden.

2.8. Ziele der Arbeit

Erstes Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Risikofaktoren bei einem Patientenkollektiv mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit anderen Formen der PHT zu erfassen und zu analysieren. Da die präventiven Maßnahmen bezüglich Morbidität und Mortalität auch unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten eine große Rolle spielen, ist es sehr wichtig, voneinander unabhängige Risikofaktoren zu kennen und diese dann auch – wenn möglich – therapeutisch zu beeinflussen. Wegen der eingeschränkten Prognose mit hoher Mortalität bei CTEPH sind in Kenntnis der Risikofaktoren auch

primärpräventive Maßnahmen vor allem bei Risikogruppen bereits in jungen Jahren sinnvoll.

Das zweite Ziel unserer Arbeit war es, an einem kleineren Patientenkollektiv (n = 11) mit CTEPH mit Indikation zur PEA die Wirkung der Bosentan-Therapie zu überprüfen und zu Rückschlüssen bezüglich der Wirksamkeit der präoperativen Vorbehandlung mit Bosentan vor der pulmonalen Thrombendarteriektomie zu kommen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst die Daten von 180 Patienten mit CTEPH retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum von 1997 bis 2006 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Pneumologie) der Universität des Saarlandes ambulant bzw. stationär zur Evaluation der Möglichkeit einer PEA untersucht wurden. Diese Patienten mit CTEPH wurden mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 56 Patienten mit anderen Formen der präkapilären pulmonalen Hypertonie verglichen. Die Kontrollpatienten waren ebenfalls im Zeitraum von 1997 bis 2006 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Pneumologie) der Universität des Saarlandes ambulant bzw. stationär untersucht worden. Bei ihnen war im Rahmen der initialen Abklärung eine CTEPH durch Zusammenschau von Ventilations-Perfusionsszintigraphie und Spiral-CT ausgeschlossen worden.

Die anthropometrischen Daten der untersuchten Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Anthropometrische Daten

	CTEPH (n=180)	Nicht-CTEPH n=56)	
Alter (Jahre)	60,3 \pm 12,6	59,3 \pm 15,2	n.s.
Geschlecht	96 w/ 84 m	36 w/ 20 m	n.s.
Größe	170,5 \pm 8,9	165,5 \pm 9	p=0,001
Gewicht (kg)	76 \pm 14 range 41-129	74 \pm 19 range 44-170	n.s
BMI	26,1 \pm 4,27 range 14,9-42	26,8 \pm 5,2 range 17-50	n.s.
Körperoberfläche	1,88 \pm 0,2	1,81 \pm 0,24	P=0,038

Verteilung der Diagnosen von Patienten in der Kontrollgruppe:

1. Pulmonal arterielle Hypertonie	Patientenzahl
1.1. Idiopathische Pulmonale Hypertonie	8
1.2. Medikamenten-/Drogen-induziert (Appetitzügler)	3
1.3. In Verbindung mit	
1.3.1 Kollagenosen, davon:	13
1.3.1.1 CREST-Syndrom	7
1.3.1.2 Mischkollagenose	4
1.3.1.3 Mikroskopische Polyangitis	1
1.3.1.4 Systemisches Lupus erythematodes	1
1.3.2 HIV-Infektion	1
1.3.3 Portaler Hypertension	4
1.3.4 Kongenitalen Vitien, davon:	8
1.3.4.1 ASD mit Eisenmenger-Reaktion	3
1.3.4.2 VSD mit Eisenmenger-Reaktion	2
1.3.4.3 ASD+VSD mit Eisenmenger-Reaktion	1
1.3.4.4 Offene Ductus Botalli m. Eisenmenger-Reaktion	1
1.3.4.5 Lungenvenenfehlöffnung	1

2. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen/Hypoxie	Patientenzahl
2.1. Chronische obstruktive Lungenerkrankung	1
2.2. Interstitielle Lungenkrankheit, davon:	14
2.2.1 Idiopathische Lungenfibrose	11
2.2.2 Histiozytosis X	2
2.2.3 Taubenzüchterlunge	1
2.3 Schlafapnoesyndrom	2

3. Pulmonale Hypertonie bei multifaktorieller Ursache	Patientenzahl
3.1. Sarkoidose	1
3.2. Mediastinalfibrose	1

Präoperative Bosentantherapie

Elf Patienten mit CTEPH mit Indikation zur Pulmonalisendarteriektomie erhielten zur Verbesserung der Hämodynamik präoperativ 2-7,5 Monate lang Bosentan. Daten dieser Patienten wurden retrospektiv analysiert.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 3 Frauen und 8 Männer mit einem Durchschnittsalter von 57,01±12,06 Jahren. Das HZV lag bei 3,88±1,64 l/min (zw. 2,40 und 8,20 l/min), der PVR lag bei 1064,54±452,73 dyn * s/cm⁵ (zw. 399 und 1726 dyn * s/cm⁵), der PAPsys lag bei 95,38±17,12 mmHg (zw. 72 und 128 mmHg), der PAPdia lag bei 31,0±9,85 mmHg (zw. 15 und 54 mmHg), der mPAP lag bei 53,31±11,26 mmHg (zw. 34 und 70 mmHg), der PCm lag bei 10,69±4,89 mmHg (zw. 4 und 21 mmHg) und der RAPm lag bei 12,85±8,04 mmHg (zw. 5 und 36 mmHg).

Alle Patienten erhielten nach entsprechender Aufklärung zur präoperativen Vorbereitung eine Therapie mit dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan in einer initialen Dosis von 62,5 mg. Vier Wochen nach Beginn der Therapie mit Bosentan wurde die Einzeldosis auf 125 mg verdoppelt. Eine Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes erfolgte alle 4 Wochen sowie 2 Wochen nach Dosiserhöhung.

3,96±2,1 Monate nach Einleitung der Bosentan–Therapie erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme zur Durchführung einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Bei allen 11 Patienten bestand weiterhin eine OP-Indikation, 9 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum operiert.

3.2 Messmethoden und Messgrößen

3.2.1. NYHA-Klassifikation

Die Einteilung der Patienten in die Stadien der NYHA-(New York Heart Association) Klassifikation erfolgte nach subjektiven Beschwerden bei körperlicher Belastung.

Stadium I: Beschwerdefreiheit

Stadium II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung

Stadium III: Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung

Stadium IV: Beschwerden in Ruhe.

3.2.2. Gerinnungsanalyse

Das Blut der Patienten wurde auf eventuelle hereditäre bzw. erworbene Ursachen einer Thrombophilie untersucht.

Abgeklärt wurden Antiphospholipid-Syndrom, Protein S- und C-Mangel, Mangel an ATIII (Antithrombin III), Hyperhomocysteinämie, Prothrombinmutation auf Chromosom 11, APC (aktiviertes Protein C)-Resistenz, Faktor V-Leiden, HIT II (heparin-induzierte Thrombopenie), Cardiolipin-AK-Erhöhung sowie Erhöhung von TFPI und Anti-DNS.

3.2.3. Blutgruppenbestimmung

Es wurde die Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten zum ABO-System bestimmt.

3.2.5 Sonstige patientenbezogene Daten

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Zeitabstand zwischen Auftreten der Beschwerden und Diagnosesicherung
- vorhergehende TVT
- rezidivierende TVT
- Thrombophlebitis in der Anamnese
- Tumoren
- Schilddrüsenerkrankungen, Hypo- und Hyperfunktion
- Vorhandensein des ventrikulo-arteriellen Shunts
- Shunts-Infekte
- Vorhandensein des Schrittmachers und mögliche infektiöse Komplikationen
- Splenektomie und ihre Ursache
- anamnestisch Osteomyelofibrose oder myelo-dysplastisches Syndrom
- Hämoglobinopathie und ihr Typ
- Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa
- Osteomyelitis, Abszessen, alte Beinverletzungen/Operationen, infektiöse Ulcera
- Spina bifida
- systemisches Lupus erythematoses
- Takayasu-Syndrom
- Klinefelter-Syndrom
- Cerebrale Ischämie

3.2.6. Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Pulmonalisangiographie

Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde mittels der Seldinger-Technik ein Swan-Ganz-Katheter über die Jugularis oder die V. femoralis und die rechten Herzhöhlen bis in die distalen Abschnitte der A. pulmonalis vorgeschoben. Zur Beurteilung der Operabilität erfolgte eine konventionelle Katheter-Angiographie mit direkter seitengegrennter Kontrastmittel-Bolusinjektion in die Pulmonalarterien mit Darstellung in mindestens 2 Ebenen, (pa, lateraler und ggf 45° schräger Projektion) und Erfassung der venösen Phase bis zum Erreichen des Kontrastmittels im linken Herzen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden folgende Parameter registriert:

- RAPm: mittlerer rechtsatrialer Druck in mmHg
- PAPsys: systolischer pulmonalarterieller Druck in mmHg
- PAPdia: diastolischer pulmonalarterieller Druck in mmHg
- PAPm: mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg
- PCm: mittlerer pulmonalkapillärer Druck in mmHg
- HZV: Herzzeitvolumen in l/min – bestimmt mittels der Thermodilutionsmethode
- PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ – errechnet aus PAPm, PCm und HZV mittels der Formel: $(\text{PAPm} - \text{PCm}) \times 80 / \text{HZV}$.

3.3. Statistische Methoden

Die erhobenen patientenbezogenen Daten und Messergebnisse wurden mit Hilfe von SPSS für Windows tabellarisch erfasst und den der jeweiligen Fragestellung entsprechenden statistischen Tests unterzogen.

In der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, gültige und kumulierte Prozente der nicht-metrischen Parameter ermittelt. Für ordinalskalierte und metrische Parameter wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

Für alle untersuchten Parameter kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

4. Ergebnisse

4.1. NYHA-Klassifikation

Nach subjektiven Beschwerden wurden alle Patienten mittels der NYHA-Klassifikation eingeteilt (s. Abbildung 3). Dabei waren alle Patienten NYHA-Klasse II oder höher.

CTEPH-Gruppe:

24 Patienten (13,3%) wurden in NYHA II, 105 (58,3%) in NYHA-Klasse III und 51 (28,3%) Patienten in NYHA-Klasse IV eingeteilt.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

13 Patienten (23,2%) wurden in NYHA II, 35 (62,5%) in NYHA-Klasse III und 8 (14,3%) Patienten in NYHA-Klasse IV eingeteilt.

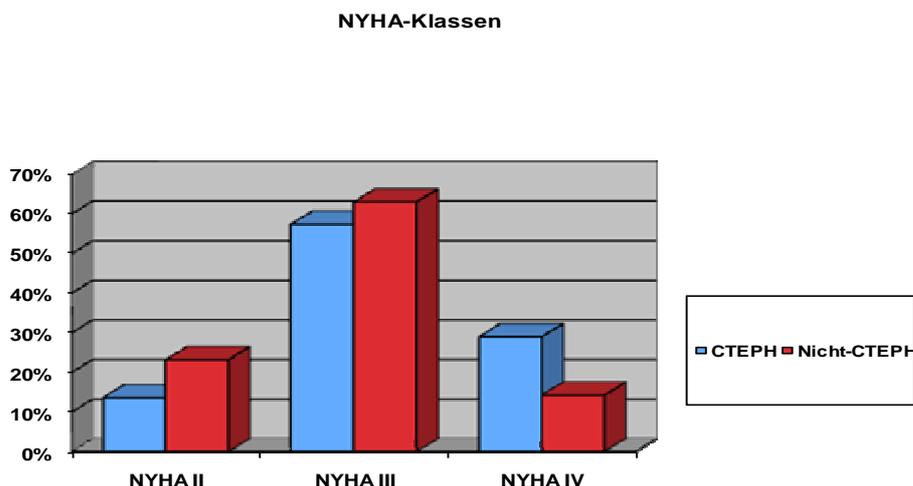


Abbildung 3: Einteilung der Patienten nach subjektiven Beschwerden mittels NYHA-Klassifikation

4.2 Hämodynamik

CTEPH-Gruppe:

Das HZV lag bei $3,72 \pm 1,2$ l/min (zw. 1,60 und 8,50 l/min), der PVR lag bei $914 \pm 464,49$ dyn * s/cm⁵ (zw. 246 und 3233 dyn * s/cm⁵), der mPAP lag bei $49 \pm 11,7$ mmHg (zw. 19 und 80 mmHg).

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Das HZV lag bei $3,81 \pm 2,71$ l/min (zw. 2,00 und 15,40 l/min), der PVR lag bei $917 \pm 589,72$ dyn * s/cm⁵ (zw. 293 und 3186 dyn * s/cm⁵), der mPAP lag bei $50 \pm 17,91$ mmHg (zw. 27 und 120 mmHg).

4.3 Blutgruppenverteilung

Die Blutgruppenmerkmale für das AB0-System verteilten sich unter den Patienten folgendermaßen:

CTEPH-Gruppe:

90 Patienten (53%) waren Träger der Blutgruppe A, 21 (12%) Träger von B, 14 (8%) von AB, und die Blutgruppe 0 fand sich bei 45 Patienten (27%). Bei 10 Patienten wurde die Blutgruppe nicht bestimmt.

Verglichen mit der normalen Verteilung der Blutgruppen in der mitteleuropäischen Gesellschaft - gut 45% Blutgruppe A, ungefähr 8% Blutgruppe B, 3% Blutgruppe AB und knapp 44% Blutgruppe 0 – zeigte sich in dieser Stichprobe ein deutlich geringeres Vorkommen der Blutgruppe 0 und ein deutlich vermehrtes der Blutgruppe A.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

21 Patienten (41%) waren Träger der Blutgruppe A, 5 (10%) Träger von B, 3 (6%) von AB, und die Blutgruppe 0 fand sich bei 22 Patienten (43%). Bei 5 Patienten wurde die Blutgruppe nicht bestimmt.

In dieser Stichprobe zeigte sich eine typische Blutgruppenverteilung wie in der mitteleuropäischen Gesellschaft (s. Abbildung 4).

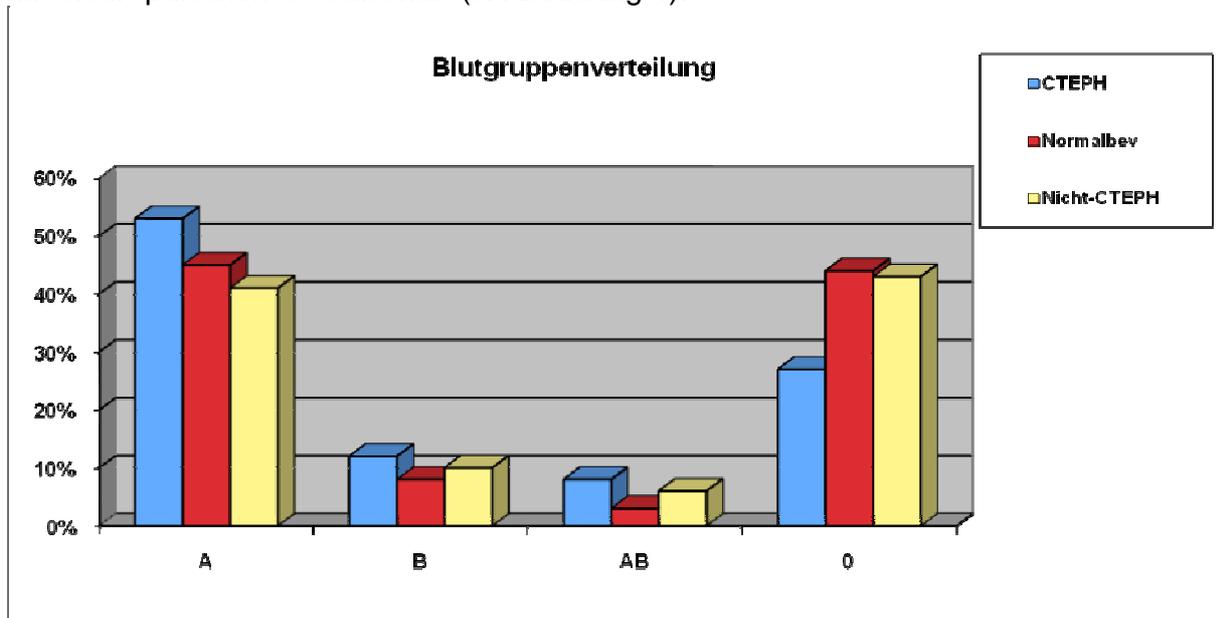


Abbildung 4: Blutgruppenverteilung in der CTEPH-Gruppe, Nicht-CTEPH-Gruppe und in der mitteleuropäischen Gesellschaft

4.4 Stattgehabte und rezidivierende thromboembolische Ereignisse

CTEPH-Gruppe:

Bei 133 Patienten wurden proximale Lungenembolien und bei 47 Patienten wurden überwiegend distale Lungenembolien diagnostiziert. Bei 131 Patienten wurde eine Indikation zur Operation gestellt, davon wurden 116 Patienten operiert. Bei 49 Patienten wurde keine Indikation zur PEA gestellt.

106 Patienten (58,9%) haben eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) gehabt, davon bei 69 Patienten (38,3%) wurde eine rezidivierende tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert. Bei 37 (20,6%) Patienten war eine tiefe Beinvenenthrombose nur einmalig aufgetreten. 3 Patienten (1,7%) haben eine Armvenenthrombose gehabt. Bei 74 (41,1%) Patienten bestand anamnestisch und klinisch kein Anhalt für eine TVT.

Bei 5 (2,8%) Patienten hatte sich eine Thrombophlebitis gefunden.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

6 Patienten (10,7%) haben eine tiefe Beinvenenthrombose gehabt, davon wurde bei einem Patient eine rezidivierende tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert.

Bei 5 Patienten war eine tiefe Beinvenenthrombose nur einmalig aufgetreten. Ein Patient hat eine Armvenenthrombose gehabt. Bei 49 (87,5%) Patienten bestand anamnestisch und klinisch kein Anhalt für eine TVT.

Bei einem Patienten hatte sich eine Thrombophlebitis gefunden (s. Abbildung 5).

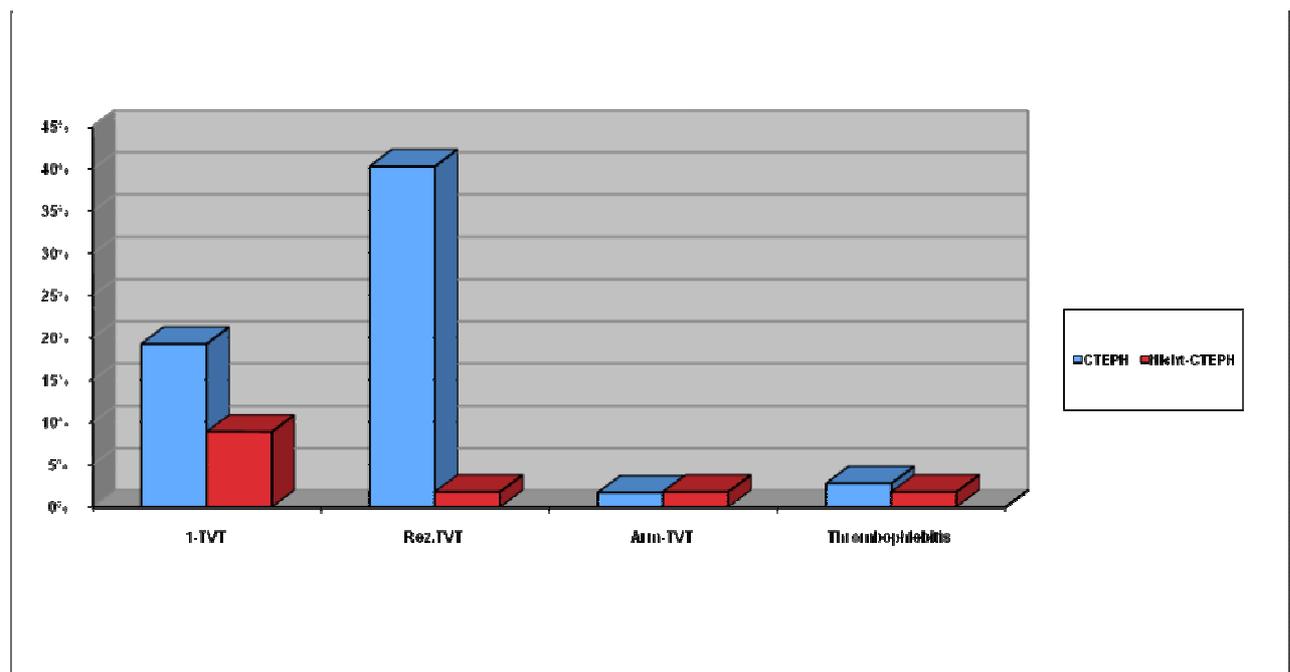


Abbildung 5: stattgehabte und rezidivierende TVT sowie Arm-TVT und Thrombophlebitis bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten.

4.5 Tumoren in der Anamnese

CTEPH-Gruppe:

16 Patienten (8,9%) wurden im Laufe ihres Lebens wegen einer Tumorerkrankung therapiert. 6 Patienten litten an Mammakarzinom, bei 2 Patienten wurde ein Plasmozytom diagnostiziert, je 1 Patient litt an Harnbedlasenkarzinom, Prostatakarzinom, Unterlippenkarzinom, Hodenkarzinom, Thymuskarzinom, Basaliom, Astrozytom und Meningiom.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

5 Patienten (8,9%) wurden im Laufe ihres Lebens wegen einer Tumorerkrankung therapiert. Je 1 Patient litt an Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Kolonkarzinom, Nierenzellkarzinom und Meningiom (s. Abbildung 6).

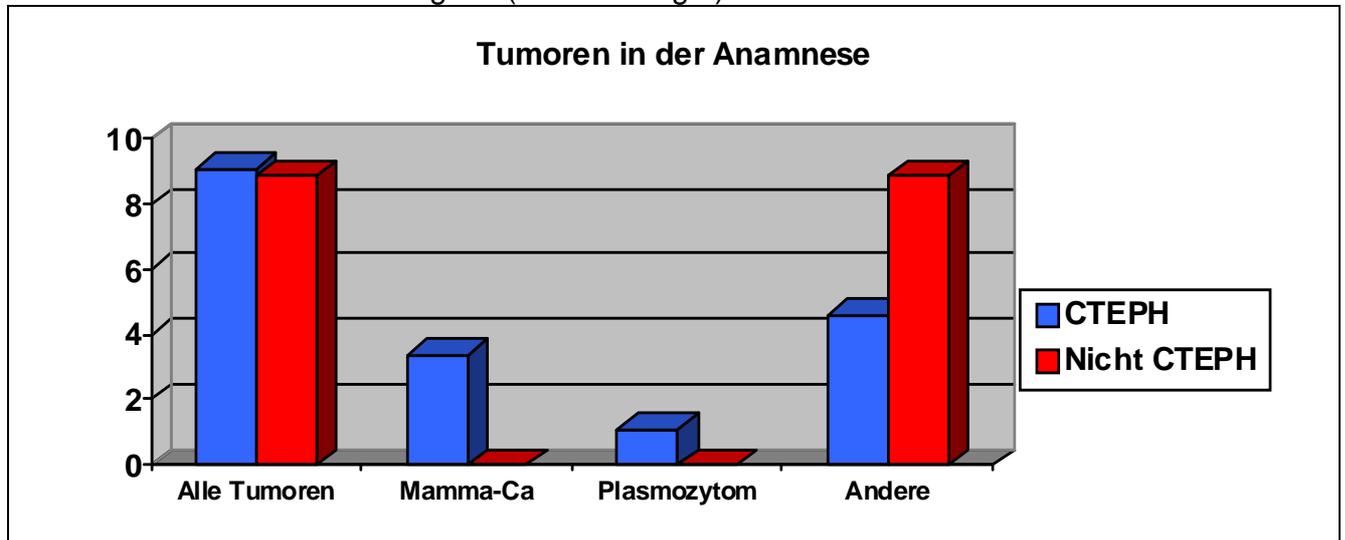


Abbildung 6: Tumore in der Anamnese bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten.

4.6 Schilddrüsenfunktion

CTEPH-Gruppe:

Bezüglich der Schilddrüsenfunktion wurde bei 21 (11,7%) Patienten eine Hyperthyreose, bei 15 (8,3%) Patienten eine Hypothyreose und bei 1 (0,6%) Patient eine Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt.

Bei einem Patient war eine Hyperparathyreose bekannt, bei einem anderen Patienten bestand Zustand nach Radiojodtherapie.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Bezüglich der Schilddrüsenfunktion wurde bei einem Patient eine Hyperthyreose, bei 3 Patienten eine Hypothyreose und bei einem Patient eine Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt. Bei einem Patient war eine Hyperparathyreose bekannt (s. Abbildung 7)

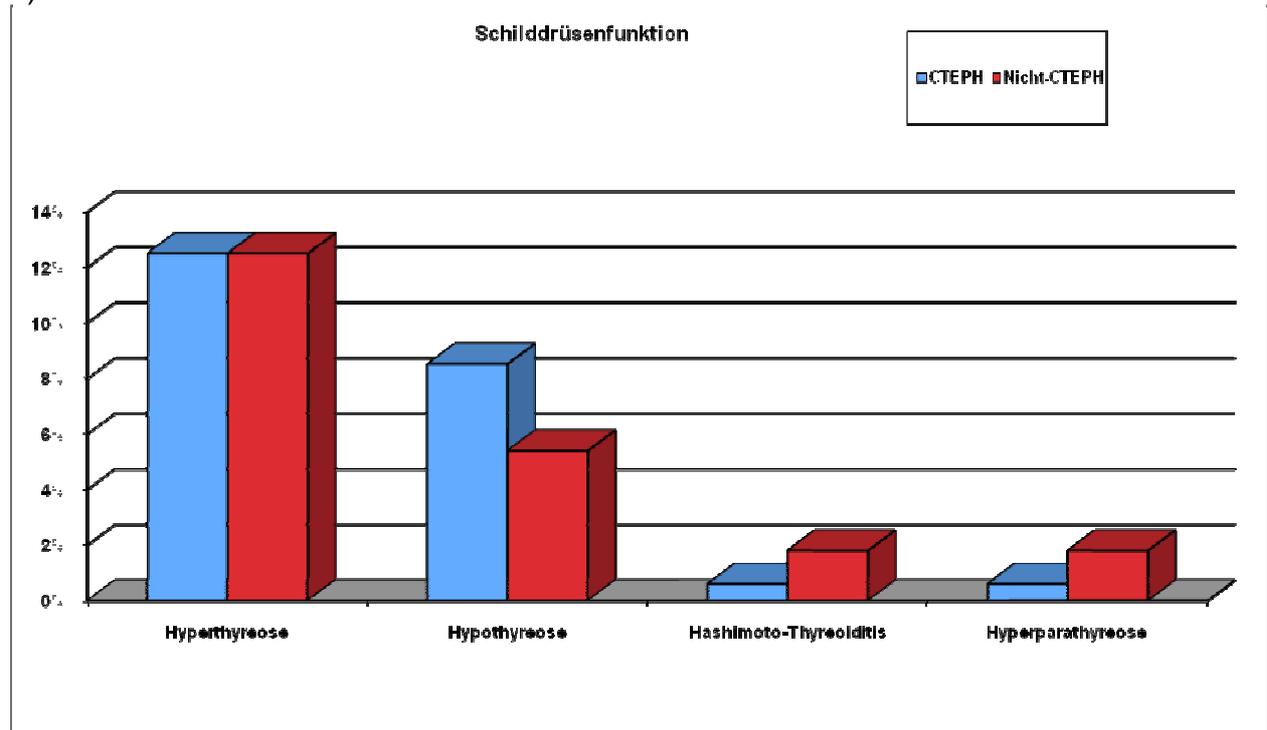


Abbildung 7: Schilddrüsendysfunktion bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten

4.7 Offenes Foramen ovale, Anlage eines atrio-ventrikulären Shunt, eines Schrittmachers, eines Ports, Splenektomie, offener Ductus Botalli, Atrium- / Ventrikelseptumdefekt

CTEPH-Gruppe:

Bei 19 (10,6%) Patienten wurde ein offenes Foramen ovale, davon bei 6 (3,3%) Patienten mit Rechts-Links-Shunt diagnostiziert. Bei 4 (2,2%) Patienten war die Anlage eines atrio- bzw. peritoneoventrikulären Shunt im Laufe ihres Lebens erfolgt.

Bei 2 Patienten war eine Schrittmacherimplantation erfolgt, davon war ein Patient wegen Schrittmacherinfektion behandelt. Ein Patient erhielt ein Port-A-Cath.

Bei 7 Patienten (3,9%) war eine Splenektomie erfolgt, davon bei 4 Patienten traumatisch bedingt, bei 2 Patienten wegen Hämoglobinopathie, bei einem Patienten bei β -Thalassemia minor (s. Abbildung 8).

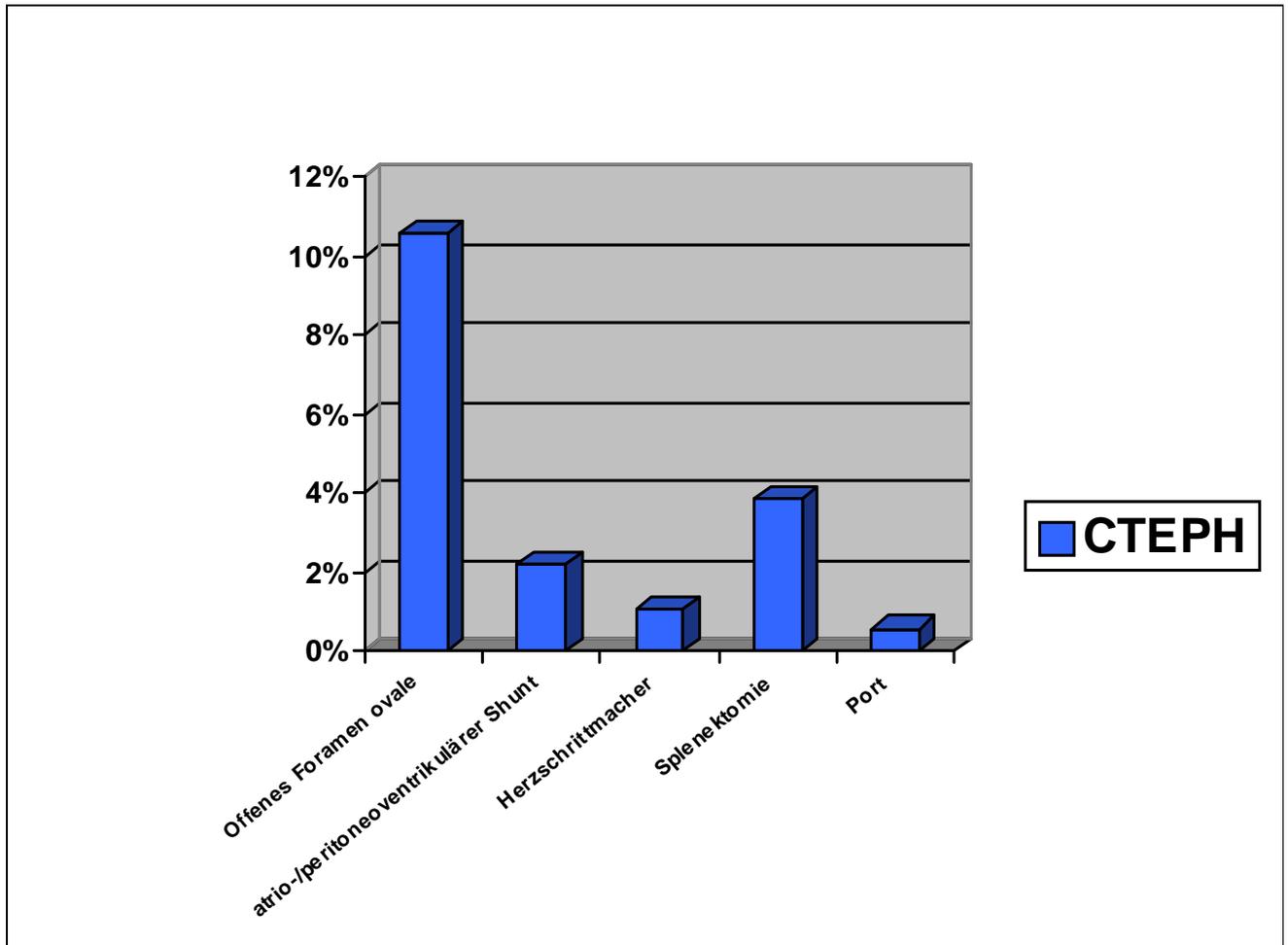


Abbildung 8: Offenes Foramen ovale, Anlage eines atrio-ventrikulären Shunt, eines Schrittmachers, Splenektomie und Port bei CTEPH-Patienten

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Bei drei Patienten wurde ein offenes Foramen ovale, bei drei Patienten ein Atriumseptumdefekt (ASD) mit Eisenmenger-Reaktion, bei zwei Patienten ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit Eisenmenger-Reaktion, bei einem Patienten ein kombinierter Ventrikelseptumdefekt und Atriumseptumdefekt mit Eisenmenger-Reaktion, bei einem Patienten ein offener Ductus Botalli mit Eisenmenger-Reaktion diagnostiziert.

Bei keinem Patient war eine Splenektomie oder eine Schrittmacherimplantation erfolgt (s. Abbildung 9).

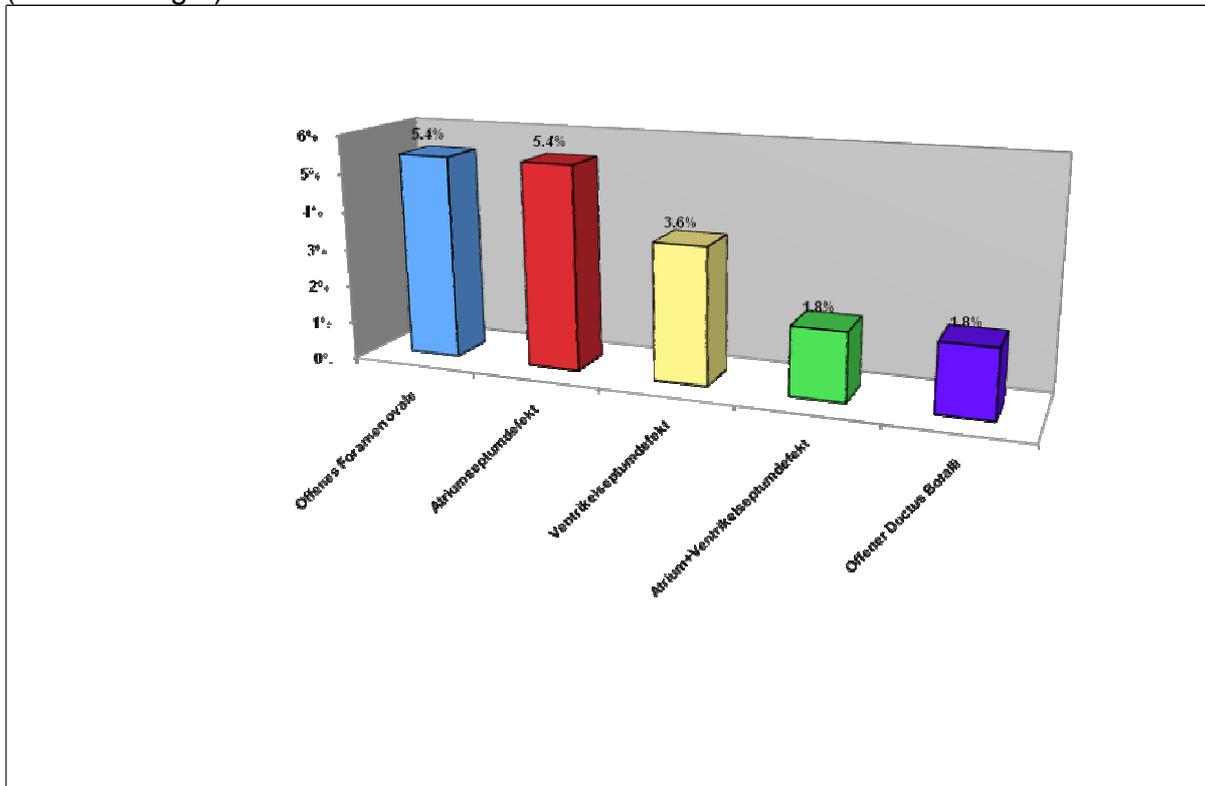


Abbildung 9: Offenes Foramen ovale, Atriumseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, kombinierter Ventrikelseptumdefekt und Atriumseptumdefekt, offener Ductus Botalli bei Nicht-CTEPH-Patienten

4.8 Hämoglobinopathie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

CTEPH-Gruppe:

Zwei Patientinnen, Mutter und Tochter, litten an einer Hämoglobinopathie vom Typ Köln, je 1 Patient an einem myeloproliferativen Syndrom und einer essentialen Thrombozytose.

Desweiteren litten 3 Patienten an Colitis ulcerosa und ein Patient an Morbus Crohn.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Ein Patient litt an Morbus Crohn.

4.9 Beinverletzungen, Ulcera cruris, Abszesse/Phlegmonae

CTEPH-Gruppe:

20 (11,1%) Patienten haben anamnestisch unterschiedliche Beinverletzungen bzw. Operationen an unteren Extremitäten gehabt. Bei 6 (3,3%) Patienten fanden sich objektiv Ulcera cruris, 18 (10,0%) Patienten litten an einer chronischen venösen Insuffizienz bzw. an einem postthrombotischen Syndrom. Ein Patient wurde wegen einer Phlegmone am Oberschenkel chirurgisch versorgt.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Bei 2 Patienten bestand ein Zustand nach Hüft-TEP. Bei 2 anderen Patienten fanden sich objektiv Ulcera cruris, ein Patient litt an einer chronischen venösen Insuffizienz III° (s. Abbildung 10).

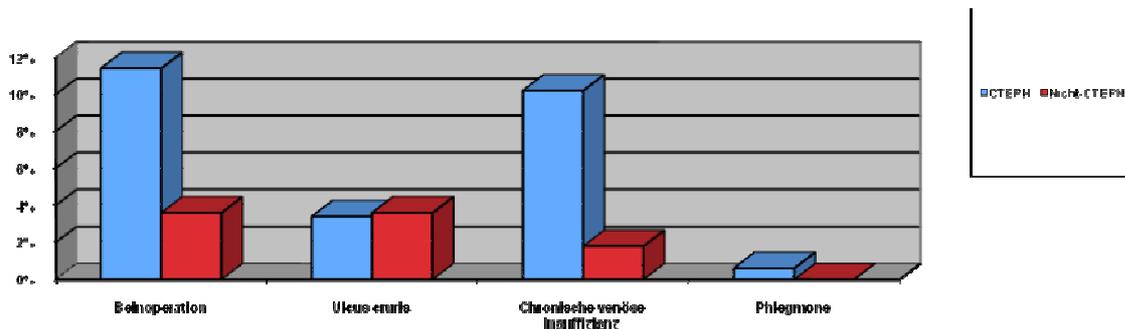


Abbildung 10: Beinverletzungen, Ulcera cruris, chronische venöse Insuffizienz, Abszesse/Phlegmonae bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten

4.10 Gerinnungstörungen (s. Tabelle 3)

CTEPH-Gruppe:

Die Analyse der plasmatischen Gerinnung ergab, dass 10 (5,6%) Patienten an einer APC-Resistenz, 11 (6,1%) Patienten an einem Protein-C-Mangel bzw. Protein-C-Resistenz, 8 (4,4%) Patienten an einer Hyperhomocysteinämie, 7 (3,9%) an einem Antiphospholipid-Syndrom, 6 (3,3%) Patienten an Faktor V-Leiden, 6 (3,3%) Patienten

an einem Protein-S-Mangel, 4 Patienten (2,2%) an einer Cardiolipin-IgG-Erhöhung, ein Patient an einem Mangel an AT III litten. Jeweils 3 (1,7%) Patienten wiesen eine Prothrombinmutation bzw. eine HIT II auf. Jeweils ein Patient wies eine TFPI- bzw. eine Anti-DNS-Erhöhung auf.

12 (6,7%) Patienten des Kollektivs wiesen folgende Kombinationen dieser Koagulopathien auf:

3 (1,7%) Patienten gleichzeitig APC-Resistenz und Protein C-Mangel; jeweils 2 (1,1%) Patienten Protein C- und -S-Mangel bzw. Antiphospholipid-Syndrom und Hyperhomocysteinämie; je 1 Patient APC-Resistenz und Cardiolipin-AK-Erhöhung; APC-Resistenz, Protein-S-Mangel und Faktor-V-Leiden; Antiphospholipid-Syndrom und HIT II; Faktor-V-Leiden und HIT II, Prothrombinmutation und Hyperhomocysteinämie. Insgesamt 48 Patienten (26,7%) wiesen verschiedene Gerinnungsstörungen auf (s. Tabelle 2)

Nicht-CTEPH-Gruppe:

Ein Patient litt an einem AT III-Mangel, 2 Patienten (3,6%) an Faktor-V-Mutation, 1 Patient an einem Antiphospholipid-Syndrom, ein Patient an einem Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Ein Patient wies eine Cardiolipin-IgG- und C-ANCA-Erhöhung auf. Insgesamt 6 Patienten (10,7%) wiesen verschiedene Gerinnungsstörungen auf (s. Tabelle 3).

Gerinnungsstörung	Protein S Mangel	Protein C Mangel	AT III Mangel	APC Resistenz	Prothrombinmutation	Antiphospholipidsyndrom	Hyperhomocysteinämie	HIT II	Faktor V-Leiden	Cardiolipin-IgG	Andere
CTEPH	3,3%	6,1%	0,6%	5,6%	1,7%	3,9%	4,4%	1,7%	3,3%	2,2%	1,1%
nicht-CTEPH			1,8%			1,8%			3,6%	1,8%	1,8%

Tabelle 3: Gerinnungsstörungen bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten

4.11 Cerebrale Ischämie

CTEPH-Gruppe:

7 (3,9%) Patienten hatten anamnestisch ischämische Hirninsulte und 2 (1,1%) Patienten Hirnblutungen.

Nicht-CTEPH-Gruppe:

3 (5,4%) Patienten hatten anamnestisch ischämische Hirninsulte und ein Patient eine TIA .

4.12 Vergleich von Patienten mit CTEPH und Nicht-CTEPH

Bei den folgenden Parametern fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen:

NYHA-Klassen

	Anzahl der CTEPH -Patienten	Anzahl der Nicht-CTEPH Patienten
NYHA 1	0	0
NYHA 2	24 (13,3%)	13 (23,2%)
NYHA 3	105 (58,3%)	35 (62,5%)
NYHA 4	51 (28,3%)	8 (14,3%)
GESAMT	180 (100%)	56 (100%)

Tabelle 4: Vergleich von Patienten mit CTEPH und Nicht-CTEPH bezüglich der NYHA-Klasse

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der NYHA-Klasse gefunden werden ($p=0,036$). Die Patienten mit CTEPH hatten höhere NYHA-Klassen (3 und 4) als die Nicht-CTEPH -Patienten (s. Tabelle 4).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die im Rechtsherzkatheter erhobenen Parameter PAPm, HZV, und PVR.

4.13 Verteilung von Koagulopathien bei Patienten mit CTEPH, Nicht-CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung und Patienten mit TVT

In der retrospektiven Analyse zeigte sich, dass die Verteilung der Koagulopathien bei Patienten mit CTEPH ähnlich war wie bei Patienten mit TVT, im Gegensatz dazu war die Verteilung der Koagulopathien bei Patienten mit Nicht-CTEPH genauso wie in der Normalbevölkerung (s. Tabelle 5).

Gerinnungsstörungen	Prot. S	Prot. C	AT III	APC	Prothrombin	APA	HHys	HIT II	Fakt V-Leiden	Cardiolipin	Andere
CTEPH	3,3%	6,1%	0,6%	5,6%	1,7%	3,9%	4,4%	1,7%	3,3%	2,2%	1,1%
Nicht-CTEPH			1,8%			1,8%			3,6%	1,8%	1,8%
Normale Bevölkerung	1,3%	0,5-2,5%	0,2%	5-8%	2-4%	2-5%	5-7%				
TVT	5,7%	5,7%	4,3%	45%	18%	5-15%					

Tabelle 5: Gerinnungsstörungen bei CTEPH- und Nicht-CTEPH-Patienten und Vergleich mit Normalbevölkerung und Patienten mit TVT

4.14 Verteilung von Blutgruppen bei Patienten mit CTEPH, Nicht-CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung

In der CTEPH-Gruppe fanden wir nur bei 45 Patienten (27%) die Blutgruppe 0, dagegen Blutgruppe A bei 90 Patienten (53%), AB bei 14 Patienten(8%) und B bei 21 Patienten(12%). Verglichen mit der normalen Verteilung der Blutgruppen in der mitteleuropäischen Gesellschaft (s. Tabelle 6) war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,50$) (s. Tabelle 7).

Blutgruppe	CTEPH (%)	Bevölkerung (%)
A	53	45
B	12	8
AB	8	3
0	27	44
Gesamt	100	100

Tabelle 6: Verteilung von Blutgruppen bei Patienten mit CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	7,796a	3	0,050

Tabelle 7: Unterschied zwischen der CTEPH-Gruppe und Normalbevölkerung bezüglich der Blutgruppenverteilung im Chi-Quadrat-Test

Somit kommen nicht-0-Blutgruppen bei CTEPH (73 %) significant häufiger als in der mitteleuropäischen Bevölkerung (ca. 56%) vor ($p=0,05$).

Blutgruppe	Nicht-CTEPH (%)	Bevölkerung (%)
A	41	45
B	10	8
AB	6	3
0	43	44
Gesamt	100	100

Tabelle 8: Verteilung von Blutgruppen bei Patienten mit Nicht-CTEPH und Vergleich mit Normalbevölkerung

Im Gegensatz zur CTEPH-Gruppe zeigte sich bei Nicht-CTEPH-Patienten eine typische Blutgruppenverteilung wie in der mitteleuropäischen Gesellschaft (s. Tabelle 8).

4.15 Charakteristik der Bosentan-Gruppe:

4.15.1 Anthropometrische Daten:

Das Alter der 3 weiblichen und 8 männlichen Patienten lag zwischen 34,9 und 74,5 Jahren, im Mittel $57,01 \pm 12,06$ Jahre. Sie waren 155-187 cm, $173,2 \pm 11,35$ groß und das Gewicht lag zwischen 67-115 kg, $83,27 \pm 16,26$. Der aus diesen Parametern errechnete Body-Mass-Index reichte von 20-35 kg/m^2 , $27,7 \pm 4,22$.

4.15.2 NYHA-Klassifikation:

9 Patienten wurden in NYHA-Klasse III und 2 Patienten in NYHA-Klasse IV eingeteilt.

4.16 Vergleich von Rechtsherzkatheterparameter bei Patienten mit CTEPH vor und nach der Therapie mit Bosentan

Vor und unter Therapie mit Bosentan konnte im Test bei gepaarten Stichproben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben bezüglich aller getesteten hämodynamischen Parameter gefunden werden.

Bei tendenziellem Anstieg des HZV von $3,3 \pm 0,9$ l auf $3,9 \pm 1,0$ l/min ($p = 0,1$) bestanden unveränderte Werte für den systolischen PAP ($98,4 \pm 18$ vor vs. $92,6 \pm 17,5$ mmHg unter Therapie, $p = 0,54$), der diastolische PAP betrug $32,2 \pm 10,3$ mmHg vor Therapie und $32,9 \pm 5,1$ mmHg unter Therapie bei unverändertem pulmonalarteriellen Wedge-Druck (s. Tabelle 9).

	Mittelwert \pm STD vor der Therapie mit Bosentan	Mittelwert \pm STD 3,96 \pm 2,1 Monate nach der Therapie mit Bosentan
HZV	$3,30 \pm 0,89$ l/min	$3,85 \pm 0,95$ l/min
PVR	1177 ± 418 dyn * s/cm ⁵	942 ± 296 dyn * s/cm ⁵
PAP _{sys}	$98,4 \pm 17,6$ mmHg	$92,6 \pm 17,2$ mmHg
PAP _{dia}	$32,0 \pm 10,4$ mmHg	$32,9 \pm 5,1$ mmHg
PAP _m	55 ± 11 mmHg	55 ± 9 mmHg
PC _m	$10,1 \pm 4,6$ mmHg	$11,7 \pm 3,5$ mmHg

Tabelle 9: Hämodynamik vor und nach der Therapie mit Bosentan.

Dabei bestanden erhebliche interindividuelle Unterschiede in Bezug auf das Therapieansprechen. Unter Therapie mit Bosentan ließ sich bei 9 von 11 Patienten eine Verbesserung der Hämodynamik gemessen am pulmonalvaskulären Widerstand erreichen (Abbildung 11). Einer der beiden Patienten, die keinen Abfall des PVR unter der Bosentantherapie zeigten, verstarb unmittelbar postoperativ im therapierefraktären Kreislaufversagen.

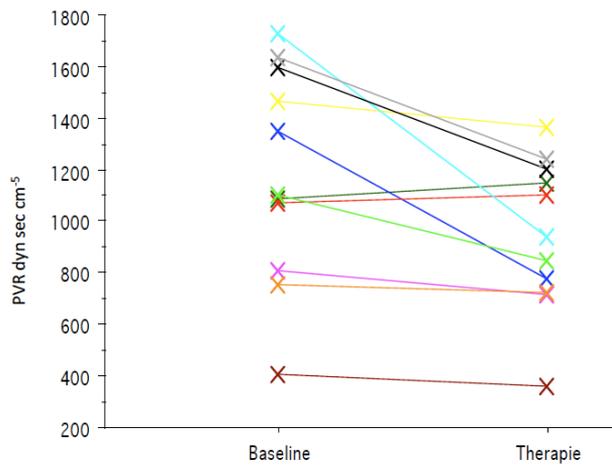


Abbildung 11: Individuelle Änderungen des pulmonalvaskulären Widerstandes unter Therapie mit Bosentan bei 11 Patienten mit CTEPH.

Die Änderung der Druckwerte im Pulmonalkreislauf war unter der Bosentantherapie interindividuell unterschiedlich ausgeprägt (Abbildung 12). Bei 7 von 11 Patienten ließ sich eine Senkung des systolischen Pulmonaldruckes erreichen, während die diastolischen Pulmonaldruckwerte unbeeinflusst blieben. Das Herzzeitvolumen stieg bei 9 von 11 Patienten an.

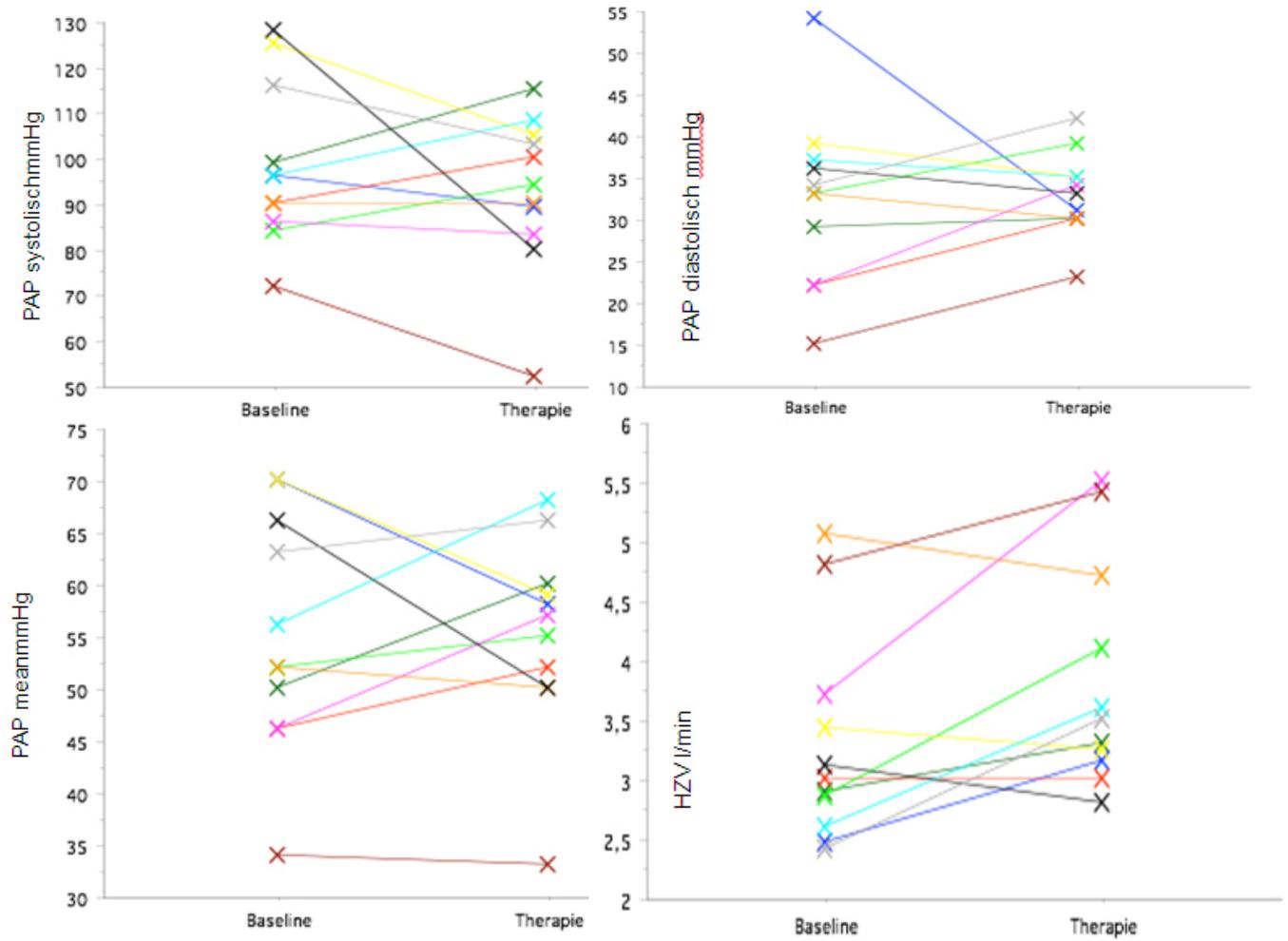


Abbildung 12: Pulmonaldruckwerte (systolisch, diastolisch und Mitteldruck) und Herzzeitvolumen bei 11 Patienten mit CTEPH vor und unter Therapie mit Bosentan.

5. Diskussion

Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Patientenkollektive – Patienten mit CTEPH und Patienten mit anderen Formen der pulmonalen Hypertonie miteinander verglichen, um die Risikofaktoren für das Auftreten einer CTEPH zu identifizieren. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihrer Altersverteilung, Gewicht, BMI sowie den Parametern im Rechtsherzkatheter (PAPm, HZV, PVR) vergleichbar. Es fanden sich zwar einige Unterschiede hinsichtlich NYHA-Klassen, Körpergröße und Körperoberfläche, die in Bezug auf die Fragestellung jedoch keine wesentliche Bedeutung haben dürften. Es ließen sich mehrere Risikofaktoren und assoziierte Erkrankungen herausarbeiten, die das Auftreten einer CTEPH begünstigen und diskutiert werden.

5.1 Thrombophiles Risikoprofil bei Patienten mit CTEPH

Bis jetzt existieren keine einheitlichen Daten über die Prävalenz thrombophiler Störungen bei CTEPH, obwohl diese Frage seit Jahren immer wieder in der Literatur diskutiert wird.

Für akute thromboembolische Erkrankungen gibt es angeborene und erworbene Ursachen (Seligsohn und Lubetsky 2001). Zu den angeborenen Ursachen bei Thromboembolie zählen die G1691A Mutation im Factor V Gen (Factor V Leiden), die G20210A Mutation im Prothrombin (Factor II) Gen, die homozygote C677T-Mutation des Methylenetetrahydrofolate Reductase Gens, selten ein Antithrombin Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, sehr selten Dysfibrinogenämie, homozygote Homocystinurie. Wahrscheinlich angeboren sind erhöhte Konzentrationen von Factor VIII, Factor IX, Factor XI oder Fibrinogen. Als erworbene Ursachen spielen Operationen, Trauma, verlängerte Immobilisation, Alter, Malignome, myeloproliferative Erkrankungen, vorangegangene Thrombose, Schwangerschaft, Wochenbett, Hormontherapie, APC-Resistenzen, die nicht auf Änderungen des Faktor V Gens beruhen, Antiphospholipid Antikörper und die leichte bis mittelgradige Hyperhomocysteinämie eine bedeutsame Rolle.

Im Gegensatz zur akuten Lungenembolie hat die CTEPH ein etwas verändertes Profil der Risikofaktoren. In einer Studie, die insgesamt 216 Patienten mit CTEPH untersuchte, zeigten Auger et al. eine hohe Inzidenz von Lupus-Antikoagulanz (10,6% der CTEPH-Patienten) mit begleitender Heparin-induzierter Thrombopenie (56,5% der Patienten mit Lupusantikoagulanz) in diesem Patientengut. Wolf et al. (2000) fanden bei 10-20% der Patienten mit CTEPH ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Im Gegensatz zur akuten Lungenembolie wurde keine Häufung von Antithrombin, Protein C- und S-Mangel oder APC-Resistenz festgestellt.

In der Literatur zeigt sich bei erhöhtem Lipoprotein-A-Spiegel ein signifikant erhöhtes Risiko eine CTEPH zu entwickeln (M.Ignatescu et al. 1998). Lipoprotein A ist ein genetisch determinierter Risikofaktor für Arteriosklerose und Thrombose, hat strukturelle und immunologische Ähnlichkeiten mit Plasminogen und vermindert Plasminogen-Aktivierung und Lyse von Thromben. In dieser Studie wurden insgesamt 140 Patienten untersucht, davon 40 Patienten mit CTEPH, 50 Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie, 50 Patienten als Kontrollgruppe. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass die Lipoprotein-A- Serumkonzentration bei Patienten mit CTEPH signifikant höher war im Vergleich zur Kontrollgruppe und Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie, so dass in dieser Arbeit von einer wichtigen Rolle von Lipoprotein-A in der Pathogenese der CTEPH ausgegangen wird.

Pengo et al. (2004) untersuchten prospektiv den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Risiko, nach einer Lungenembolie eine CTEPH zu entwickeln. Analysiert wurden Alter, Geschlecht, initiale Behandlung, Schweregrad der Lungenembolie und, gleichzeitige TVT. Dabei wurde gezeigt, dass das Risiko für die Entwicklung einer CTEPH durch eine vorangegangene Lungenembolie (OR 19,0), jüngeres Alter (OR 1,79), einen großen Perfusionsdefekt (OR 2,22 pro 10% Minderperfusion) oder eine idiopathische Lungenembolie (OR 5,7) steigt.

Bonderman et al. (2003) bezeichnen die CTEPH als rätselhafte Erkrankung, bei welcher klinische Zeichen, Symptome und klassische Risikofaktoren fehlen, die typisch sind für die venöse Thromboembolie. In einer Studie untersuchten die Autoren die

Faktor VIII – Serumkonzentration bei Patienten mit CTEPH (n=122) sowie bei Patienten mit PAH (n=88) und Kontrollgruppe (n=82). Bei 41% der CTEPH-Patienten ließ sich die erhöhte Faktor VIII-Serumkonzentration nachweisen, im Vergleich mit 5% in der Kontrollgruppe und 22% der PAH-Patienten.

Colorio et al. (2001) in ihrer Arbeit haben Thrombophilie-Screening bei 24 Patienten durchgeführt und bei 18 (75%) Patienten thrombophile Störungen festgestellt. 5 (20,8%) Patienten wiesen verschiedene Kombinationen dieser Koagulopathien auf.

Moser et al. (1990) haben dagegen keine erhöhte Inzidenz von thrombophiler Störungen bei Patienten mit CTEPH festgestellt, Lang et al. (1996) kamen zum gleichen Ergebnis.

In unserer retrospektiven Analyse kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Verteilung der Koagulopathien bei Patienten mit CTEPH ähnlich war wie bei Patienten mit akuter TVT, im Gegensatz dazu war die Verteilung der Koagulopathien bei Patienten mit Nicht-CTEPH genauso wie bei Normalbevölkerung.

Letztendlich besteht keine Klarheit darüber, ob thrombophile Störungen eine Vorbedingung für die Entstehung von CTEPH sind oder nicht.

Unsere Ergebnisse, die hinsichtlich des Vorhandenseins der thrombophilen Störungen bei Patienten mit CTEPH keine höhere Inzidenz zeigen als bei Patienten mit akuter Thromboembolie, sind mit Angaben von Lang et al. 1996 und Moser et al. 1990 vereinbar. Die Besonderheiten, die solche retrospektiv untersuchten Patientenkollektive beinhalten, bedürfen jedoch einer weiteren Erörterung. Es muss davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Assays nicht einheitlich waren, der Einfluss oraler Antikoagulanzen berücksichtigt werden muss, die Diagnostik unterschiedlich umfangreich war und am häufigsten Protein C, Protein S, AT III, APC-Resistenz, Antiphospholipid-Antikörper untersucht wurden.

Es kann angenommen werden, dass die Thrombophilie-Diagnostik ein wichtiger „Baustein“ in der Diagnostik der CTEPH ist. Die systematische Diagnostik zu einer definierten Zeit unter einer definierten Therapie und mit einem definierten Screeningprogramm ist erforderlich.

Ebenso notwendig sind prospektive Studien zur Evaluation der thrombophilen Störungen.

5.2 Blutgruppe als Risikofaktor

Ausgehend von der Beobachtung, dass bei CTEPH erhöhte v. Willebrand Faktor-Konzentrationen (vWf) beschrieben wurden und Blutgruppenoligosaccharid-Strukturen auf dem vWf-Molekül für die Clearance des Faktors VIII/vWf verantwortlich sind, war im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Wien aufgefallen, dass die Blutgruppe 0 bei CTEPH seltener als andere Blutgruppen aufzutreten scheint. Auch bei unseren Patienten fanden wir nur bei 45 Patienten (27%) die Blutgruppe 0, dagegen Blutgruppe A bei 90 Patienten (53%), AB bei 14 Patienten (8%) und B bei 21 Patienten (12%). Verglichen mit der normalen Verteilung der Blutgruppen in der mitteleuropäischen Gesellschaft war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,50$).

Somit kommen nicht-0-Blutgruppen bei CTEPH (73 %) häufiger als in der mitteleuropäischen Bevölkerung (ca. 56%) vor.

Im Gegensatz zur CTEPH-Gruppe zeigte sich bei Nicht-CTEPH-Patienten eine typische Blutgruppenverteilung wie in der mitteleuropäischen Gesellschaft. Dieser Befund könnte ein Ansatz in der Untersuchung der Pathogenese der CTEPH sein.

5.3 TVT als Risikofaktor zur Thrombophilie

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit CTEPH (58,9%) bestand anamnestisch eine tiefe Beinvenenthrombose, davon wurde bei 38,3% der Patienten eine rezidivierende TVT diagnostiziert.

Unsere Ergebnisse sind mit Angaben von Pengo et al. 2004 vereinbar. Die Autoren haben gezeigt, dass die kumulative Inzidenz von TVT bei Patienten mit akuter Lungenembolie 30% nach 10 Jahren beträgt.

5.4 Schilddrüsenfunktionsstörung als Risikofaktor

Bei 11,7% Patienten mit CTEPH und nur bei 1,8% der Patienten mit anderen Formen der pulmonalen Hypertonie wurde eine Schilddrüsenüberfunktion diagnostiziert. Daraufhin lässt sich vermuten, dass eine Schilddrüsenfunktionsstörung ein möglicher Risikofaktor für eine CTEPH ist. Diese Aussage sollte in einer kontrollierten Studien mit größerer Fallzahl überprüft werden.

5.5 Malignome als Risikofaktor

Malignome als erworbene Risikofaktoren für eine Thromboembolie sind längst bekannt (Seligsohn et al. 2001). Interessant ist, dass wir keine erhöhte Inzidenz von malignen Tumoren in der CTEPH-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt haben (8,9% gleich 8,9%). Es lässt sich jedoch die Häufigkeit des Mammakarzinoms in der CTEPH-Gruppe erkennen (3,3% der Patienten bzw. 37,5% der Tumorpatienten litten an Mammakarzinom).

5.6 Weitere mögliche Risikofaktoren

Bei 7 (3,8%) Patienten in der CTEPH-Gruppe war eine Splenektomie erfolgt und 4 (2,2%) Patienten hatten im Laufe ihres Lebens einen atrio- bzw. peritoneoventrikulären Shunt erhalten. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse einer anderen Arbeitsgruppe (Lang et al. 2003).

Im Gegensatz zur Nicht-CTEPH-Gruppe haben 11,1% der CTEPH-Patienten anamnestisch unterschiedliche Beinverletzungen bzw. Operationen an unteren Extremitäten gehabt und 10,0% Patienten litten an einer chronischen venösen Insuffizienz bzw. an einem postthrombotischen Syndrom.

Die Häufigkeit der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen war relativ gleich in den beiden untersuchten Gruppen.

5.7 Vorbehandlung mit dem Endothelinrezeptorantagonist Bosentan vor der pulmonalen Thrombendarteriektomie

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Wirkung einer Vortherapie mit dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan auf die Hämodynamik bei Patienten mit geplanter Thrombendarteriektomie untersucht.

Endothelin ist ein in Endothelzellen produziertes Polypeptid, das 1988 von Yanisagawa entdeckt wurde. Die Wirkung wird über Stimulation von ET-A- und ET-B-Rezeptoren vermittelt, die im Gefäßendothel und auf glatten Gefäßmuskelzellen sitzen. Endothelin senkt in niedrigen Konzentrationen selektiv den pulmonalen Druck und Widerstand und antagonisiert die hypoxische Vasokonstriktion, möglicherweise durch endotheliale ET-B-Rezeptorstimulation (Deleuze et al. 1992). In höheren Konzentrationen wirkt es als stärkster endogener Vasokonstriktor wahrscheinlich überwiegend durch endotheliale ET-A-Rezeptorstimulation. Endothelin ist außerdem ein sehr potenter Wachstumsfaktor für glatte Muskelzellen und Fibroblasten, u.a. von Lungenarterien (Peacock et al. 1999). Bei Patienten mit CTEPH findet sich in Pulmonalarterien eine Hochregulation der ET-B-Rezeptoren (Bauer et al. 2003). 1995 haben Eddahibi et al. gezeigt, dass der duale Endothelinrezeptorblocker Bosentan bei der Ratte den pulmonalen Druckanstieg auf Hypoxie reduziert. Bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie führt eine Therapie mit Bosentan zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit mit Verbesserung der 6-min-Gehstrecke (Channick et al. 2001). In der ersten Studie zur Bosentan-Therapie bei CTEPH (Hoepfer et al. 2005) wurden 18 Patienten mit nichtoperabler, peripherer CTEPH aus Hannover, Mainz und Homburg untersucht. Unter der dreimonatigen Therapie kam es bei unveränderter NYHA-Klasse zu einer signifikanten Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (von 340 + 102 auf 413 + 110 m), des PVR (von 914 + 329 auf 611 + 220 dyn s cm⁻⁵) und der NT-pro BNP Serum-Konzentrationen (von 2895 + 2620 auf 2179 + 2301 pg/ml) bei Verbesserung des Herzzeitvolumens. Zeitgleich wurde der Verlauf von 16 Patienten mit nicht operierter CTEPH (bei peripherem Befall (n= 10 oder bei OP-

Kontraindikationen n=6) mit einer Therapiedauer von 6 Monaten beschrieben (Bondermann et al. 2005). Hier kam es bei 11 der 16 Patienten zur Verbesserung der NYHA-Klasse bei signifikanter Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke (von 299 + 131 m auf 391 + 110 m) und Abnahme der NT-pro BNP Serum-Konzentrationen (von 3365 + 2923 auf 1755 + 1812 pg/ml).

In einer anderen Studie wurde bei 15 Patienten mit inoperabler CTEPH unter 12-wöchiger Therapie eine signifikante Verbesserung von 6-Minuten-Gehstrecke, HZV und PVR erreicht. Die selbe Arbeitsgruppe untersuchte den mittelfristigen Verlauf von 47 Patienten mit inoperabler CTEPH bei peripherem Lungengefäßbefall (n= 39) oder persistierender PHT nach PEA (n= 8) nach einem Jahr unter Bosentantherapie (Hughes et al. 2006). Es wurde eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (49 + 8 m), der NYHA-Klasse, des HZV und des pulmonal-vaskulären Widerstandes bei einer 1-Jahresüberlebensrate von 96 % erreicht. Interessanterweise zeigten Patienten mit persistierender PHT nach PEA den besten Therapieerfolg. In der ersten Placebokontrollierten Studie zur medikamentösen Therapie bei nichtoperabler CTEPH wurden in der BENEFIT-Studie (**B**osentan **E**ffects in **i**noperable **F**orms of chronic **T**hromboembolic Pulmonary Hypertension) 157 Patienten randomisiert mit Bosentan oder Placebo behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei der Hämodynamik mit Abnahme des PVR um 24 % ($p < 0.0001$) bei verbessertem Herzindex, Abnahme der NT-pro-BNP-Werte und des Dyspnoe-Indexes, allerdings fand sich im Behandlungszeitraum von 16 Wochen kein Effekt auf die Belastungskapazität ($p = 0.5449$) (Jais et al. 2009). Es wird diskutiert, dass die fehlende Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke durch eine zu kurze Therapiephase zu erklären sein könnte.

Zur gezielten Therapie einer ET-Rezeptorantagonistentherapie bei Patienten mit Indikation zur Thrombendarteriektomie gibt es bisher fast keine Daten. In unserer Studie haben wir die Wirkung einer präoperativen Bosentan-Therapie überprüft. Dabei zeigte sich, dass es Patienten mit gutem Ansprechen und Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie gibt. Unter präoperativer Vorbehandlung mit Bosentan kam es bei 9 von 11 Patienten zur Verbesserung der Hämodynamik mit Absinken des pulmonal vaskulären Widerstandes. Das Ansprechen war dabei nicht von der Höhe der prätherapeutischen Ausgangswerte abhängig, sowohl Patienten mit gering ausgeprägter PHT als auch

Patienten mit schwerer PHT zählten zu der Gruppe der Nonresponder, umgekehrt fanden sich in der Gruppe der Responder Patienten mit hohem und niedrigem pulmonal vaskulären Widerstand ($1726 - 399 \text{ dyn s cm}^{-5}$). Die Frage, ob das postoperative Outcome durch eine Vortherapie mit Endothelinrezeptorantagonisten verbessert werden kann, kann nur durch eine kontrollierte, randomisierte Studie beantwortet werden.

Zur Therapie mit den anderen Endothelin-Rezeptorantagonisten Sitaxentan und Ambrisentan gibt es noch keine Daten.

Bei operabler CTEPH gibt es zur gezielten medikamentösen Vorbehandlung bisher nur Daten zu Prostanoiden. Intravenöses Prostacyclin wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit CTEPH vor PEA eingesetzt. Bei 6 von 9 Patienten, die 2-26 Monate vor PEA mit Prostacyclin behandelt worden waren, zeigte eine retrospektive Analyse eine Besserung klinischer und hämodynamischer Parameter unter der Therapie vor PEA (Bresser et al. 2004). In einem japanischen Kollektiv von 33 Patienten mit CTEPH wurden alle 12 Patienten mit einem PVR $> 1200 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ etwa 6 Wochen vor pulmonaler Endarterektomie mit intravenösem Prostacyclin behandelt (Nagaya 2003). Bei diesen Patienten wurde bei gleichbleibenden Pulmonalisdrukken eine signifikante Verbesserung des Herzzeitvolumens und des pulmonalen Widerstandes erreicht.

In einer multizentrischen europäischen Studie mit inhalativem Iloprost (AIR, „aerosolized iloprost randomized“) bei 203 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie oder chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie im NYHA-Stadium III und IV zeigte sich, dass es unter 12-wöchiger Therapie mit inhalativem Iloprost zu einer signifikanten Zunahme der 6-min-Gehstrecke um 36 m (in der Subgruppe der PAH-Patienten um 58 m) kam (Olschewski et al, 2002). Unter den 101 therapierten Patienten waren 33 Patienten mit CTEPH. Eine Subgruppenanalyse der CTEPH-Patienten alleine ist bisher nicht durchgeführt worden.

2002 wurde die europäische Zulassung für Iloprost (Ventavis) nur zur Therapie der PAH im Schweregrad NYHA III erteilt. Inhalatives Iloprost ist in Australien zur Therapie der CTEPH zugelassen. Für das oral zu applizierende Prostazyklinanalogon Beraprost liegt in Japan eine Zulassung für primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie vor.

In einer kleineren Studie aus dem Jahr 2003 hat sich ein Überlebensvorteil der CTEPH-Patienten unter der Therapie mit Beraprost gezeigt (Ono F. et al., 2003)

Der Phosphodiesteraseblocker Sildenafil ist ein Vasodilatator, der durch selektive Hemmung des cGMP-spezifischen Phosphodiesterase-5-Isoenzym die Wirkung von cGMP verlängert und verstärkt. In einer kleinen Studie aus dem Jahr 2003 konnte unter Therapie mit Sildenafil eine deutliche Abnahme des PVR sowie klinisch eine deutliche Besserung der 6-Minuten Gehstrecke bei Patienten mit CTEPH gezeigt werden (Ghofrani et al., 2003).

Bisher gibt es keine Vergleichsuntersuchungen zwischen den drei verschiedenen Substanzgruppen, so dass derzeit nicht bekannt ist, welches die beste Therapie ist. Es werden zunehmend Patienten mit CTEPH medikamentös therapiert, weil klinisch eine Wirkung erkennbar zu sein scheint. In einer Studie in Großbritannien wurden zwischen 2001 und 2006 alle CTEPH-Patienten an 5 PH-Zentren erfaßt (Condliffe et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass die Prognose der Patienten im Beobachtungsverlauf verbessert wurde und dass der Anteil der medikamentös behandelten Patienten von 29% auf 65% bei den operierten Patienten und von 70% auf 90% bei den nicht-operablen Patienten anstieg, obwohl auch in Großbritannien keine Zulassung für die PH-spezifischen Medikamente vorliegt.

Eine medikamentöse Therapie kann in verschiedenen Situationen sinnvoll sein. Bei vorwiegend peripherem Gefäßbefall ist aufgrund der sehr ähnlichen Pathophysiologie ein Therapieansprechen auf die Medikamente zur spezifischen Behandlung der PAH zu erwarten. Weiter sind hämodynamisch sehr eingeschränkte Patienten vor geplanter PEA Kandidaten für eine medikamentöse Therapie, möglicherweise lässt sich hierdurch die perioperative Mortalität verringern. Auch hämodynamisch instabile Patienten nach PEA oder eventuell sogar alle Patienten frühpostoperativ könnten von einer medikamentösen Therapie profitieren. Patienten mit Begleiterkrankungen, die eine PEA ausschließen, könnten wahrscheinlich medikamentös therapiert werden, ebenso wie die Gruppe der Patienten mit rekurrenter oder persistierender PHT nach PEA, falls keine Re-Operation möglich ist.

Vor dem Hintergrund, dass die perioperative Mortalität abhängig vom pulmonalvaskulären Widerstand ist, sind Studien erforderlich, die dieser Frage systematisch nachgehen. Eine retrospektive Untersuchung aller Patienten, die zwischen 2005 und 2007 in einem Referenzzentrum für CTEPH operiert wurden, zeigte jedoch keinen günstigen Einfluß einer unkontrollierten PH-spezifischen Therapie bei 111 Patienten auf die postoperativen Resultate im Vergleich zu 241 nicht-vorthesierten Patienten. Es ließ sich zwar eine leichte Verbesserung der mittleren Pulmonaldrucke unter medikamentöser Therapie erreichen, aber aufgrund des größeren Zeitintervalls zwischen Diagnosestellung und Operation bei den medikamentös therapierten Patienten wiesen die Autoren neben den sehr hohen Kosten und dem ausbleibendem Benefit der Therapie auf die Gefahr einer Zeitverzögerung bis zur Vorstellung zur Operation hin (Jensen et al. 2009). Allerdings wurden in dieser Studie die Daten retrospektiv bei unselektioniert und über unterschiedliche Dauer therapierten Patienten erhoben. Der wirkliche Effekt einer Vorthesapie kann nur im Rahmen einer placebokontrollierten Studie gemessen werden.

Insgesamt müssen anhand von Studien Kriterien erarbeitet werden, nach denen in den aufgeführten Situationen die Therapie erfolgen sollte. Dabei ist auch zu bedenken, dass die unkontrollierte medikamentöse Therapie die Gefahr birgt, dass potentiell operable Patienten nicht in einem PEA-Zentrum vorgestellt werden und ihnen damit eine potentiell kurative Therapie vorenthalten würde. Ein weiterer wesentlicher Schritt ist dann ggf. eine Zulassung der Substanzen zur Therapie der CTEPH. Bis dahin sollten Patienten mit CTEPH möglichst in Therapiestudien eingeschlossen werden.

5.8 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden zwei verschiedene Aspekte des Krankheitsbildes der CTEPH untersucht. Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung der Möglichkeit einer medikamentösen Vorbehandlung bei operabler CTEPH sowie ein Vergleich des Risikoprofils von Patienten mit CTEPH und PAH.

Das Krankheitsbild der CTEPH hat noch viele ungeklärte Seiten. Bislang haben wir nur erste Ansätze zur Erklärung der Pathophysiologie. Aufgrund der gefundenen

Risikofaktoren wie Blutgruppenassoziation, Splenektomie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und gehäuftem Auftreten von Malignomen kann überlegt werden, ob diese Faktoren nach einer Lungenembolie das vaskuläre Remodelling begünstigen. Pathogenese und Risikofaktoren müssen auf jeden Fall noch weiter abgeklärt werden. Als Zufallsbefund fiel zum Beispiel bei einigen Patienten auf, dass sie „Vielflieger“ sind, ohne dass sich retrospektiv die genauen Flugkilometer eruieren ließen. Möglicherweise sind interkontinentale Langstreckenflüge ein Risikofaktor für CTEPH. Insgesamt bestehen noch unzureichende Daten zur Prognose der CTEPH und zur Präventionsmöglichkeit.

Aufgrund der Datenlage in der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die spezifische medikamentöse Therapie bei peripherer, nicht operabler CTEPH wahrscheinlich genauso wirksam wie bei PAH ist. Allerdings gibt es bisher nur wenige Daten aus kontrollierten Studien und keine in Deutschland zugelassenen Medikamente für diese Form der PH, daher sollten Patienten mit CTEPH möglichst in Therapiestudien eingeschlossen werden. Bei 9 von 11 Patienten mit operabler CTEPH ließ sich durch eine Vorbehandlung mit Bosentan in der vorliegenden Arbeit eine Besserung der Hämodynamik erreichen. Hier ist durch kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen zu klären, ob eine Vorbehandlung zu einer Verbesserung der postoperativen Ergebnisse wie z.B. Morbidität und frühpostoperative Letalität sowie Langzeitprognose führt. Keineswegs darf die Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapie dazu führen, dass operable Patienten nicht mehr der potentiell kurativen pulmonalen Thrombendarterektomie zugeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Archer, S., Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "work in progress". *Circulation*, 2000. 102: p. 2781-2791.
2. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: p. 523-528.
3. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992, 182: p. 393-398.
4. Auger WR, Permpicul P, Moser KM. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic hypertension: a preliminary report. *Am J Med* 1995, 99: p. 392-396.
5. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6):425-434.
6. Bauer M, Wilkens H, Langer Frank, Schneider S O, Lausberg H, Schäfers HJ. Selective Upregulation of EndothelinB Receptor Gene Expression in severe Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2002; 105:134-136.
7. Barst, R.J., et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *JamaNew Engl J Med*, 1996. 334: p. 296-302.
8. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):p. 40S-47S.
9. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99(9):p. 1197-1208.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(5):p. 296-302.
11. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):p. 2119-2125.

12. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt J, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997, 204:p. 695-702.
13. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003, 90(3): p. 373-376.
14. Bonderman, D., R. Nowotny, N. Skoro-Sajer, J. Jakowitsch, C. Adlbrecht, W. Klepetko & I. M. Lang: Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005, 128, 2599-603.
15. D. Bondermann, H. Wilkens, H.J. Schäfers, P. Jansa, J. Lindner, I. Simkova, A. Martischinig, R. Sadushi, N. Skoro.Sajer, W. Klepetko, I. Lang. Chronic thromboembolic pulmonary Hypertension and associated medical Conditions. *Eur Respir J* 2009;33(2):325-31.
16. Bresser, P., J. Pepke-Zaba, X. Jais, M. Humbert & M. M. Hoeper: Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3, 594-600.
17. Bresser, P., P. F. Fedullo, W. R. Auger, R. N. Channick, I. M. Robbins, K. M. Kerr, S. W. Jamieson & L. J. Rubin: Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004, 23, 595-600.
18. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134(1):p. 44-54.
19. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001, 358:p. 1119-1123.
20. Colorio CC, Martinuzzo ME, Forestiero RR et al. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001, 12: p. 427-432.
21. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ., Jenkins DJ, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG and Pepke-Zaba J. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177(10):1122-1127

22. Dartevelle, P., E. Fadel, S. Mussot, A. Chapelier, P. Herve, M. de Perrot, J. Cerina, F. L. Ladurie, D. Lehouerou, M. Humbert, O. Sitbon & G. Simonneau: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004, 23, 637-48.
23. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5):p. 343-349.
24. Deleuze PH, Adnot S, Shiiya N et al. Endothelin dilates bovine pulmonary circulation and reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J CardiovascPharmacol* 1992, 19(3):p. 354-360.
25. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67(3):p. 737-744.
26. Eddahibi S, Raffestin B, Clozel M et al. Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995, 268:p. H828-H835.
27. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000, 15: p. 440-448.
28. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM et al. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000, 15 : p. 435-437.
29. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9):p. 1496-1502.
30. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):p. 81S-88S.
31. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(24):p. 2243-2278.
32. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9337):p. 895-900.

33. Galiè N, Hoeper M M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M and Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009 34: 1219-1263
34. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(8):p. 1139-1141.
35. Grünig E, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, Zimmermann R, Gorenflo M, Mereles D et al. Primary Pulmonary Hypertension in Children May Have a Different Genetic Background than in Adults. *Pediatr Res* 2004.
36. Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102(10):p. 1145-1150.
37. Gurtner HP, Walser P, Fässler B. Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in man. *Progr Resp Res* 1975; 9:p. 295-315.
38. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24(6):p. 1007-1010.
39. Hoeper MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(3):341-344.
40. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2363-7.
41. Hoeper, M. M., E. Mayer, G. Simonneau & L. J. Rubin: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, 113, 2011-20
42. Hughes, R. J., X. Jais, D. Bonderman, J. Suntharalingam, M. Humbert, I. Lang, G. Simonneau & J. Pepke-Zaba: The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006, 28, 138-43.
43. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, et al. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemostas* 1998, 80:p. 231-232.

44. Jamieson, S. W. & K. Nomura: Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Vasc Surg* 2000, 13, 236-44.
45. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* (2008) 52:2127–2134.
46. Jensen K, Kerr K, Fedullo PF, Kim N, Test VJ, Ben-Yehuda O, Auger WR. Pulmonary Hypertensive Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before Pulmonary Thromboendarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248-1254
47. King MA, Ysreal M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 170:p. 955-960.
48. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10(2):174-182.
49. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):73S-80S.
50. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001, 345:p. 779-783.
51. Magnussen H, Goeckenjan G, Kohler D, Matthys H, Morr H, Worth H et al. [Guidelines to long-term oxygen therapy]. *Pneumologie* 2001; 55(10):454-464.
52. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth F, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2006; 114
53. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57(6):473-476.
54. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with pri-

- mary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1):p. 487-492.
55. Nagaya, N., N. Sasaki, M. Ando, H. Ogino, F. Sakamaki, S. Kyotani & N. Nakanishi: Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003, 123, 338-43.
 56. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoyer MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132(6):p. 435-443.
 57. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):p. 600-607.
 58. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5):p. 322-329.
 59. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 2006; 60: 749-771
 60. Ono F, Nagaya N, Okumura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2002, 123: p. 1583-1588.
 61. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999, 54:p. 1107-1118.
 62. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22):p. 2257-2264.
 63. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):p. 1214-1219.
 64. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003; 58(9):p. 797-800.
 65. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson et al. Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999, 99: p. 1325-1330.

66. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2):p. 216-223.
67. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2):p. 76-81.
68. Riedel M, Stanek V, Widimsky J. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Chest* 1982, 81: p. 151-158.
69. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99(14):p. 1858-1865.
70. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12):p. 896-903.
71. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988, 93: p. 1180-1185.
72. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(7):p. 1149-1153.
73. Schoepf, U. J., & Costello, P. Multidetector-row CT imaging of pulmonary embolism. *Seminars in Roentgenology*, 2003; 38: p. 106-114.
74. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001, 344(16): p. 1222-1231.
75. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6):p. 800-804.
76. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):p. 5S-12S.
77. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(4):p. 780-788.

78. Travis W, Colby T, Koss M, Rosando-de-Christenson M, Müller N, King T. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. The American Registry of Pathology 2002: p. 767-781.
79. Tscholl, D., F. Langer, O. Wendler, H. Wilkens, T. Georg & H. J. Schafers: Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, 19, 771-6
80. Ulrich, S., M. Fischler, R. Speich, V. Popov & M. Maggiorini: Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest* 2006, 130, 841-6.
81. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995, 107: p. 10S-17S.
82. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36(10):p. 752-758.
83. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106(3):p. 319-324.
84. Wilkens H, Guth A, König J et al. Effekt of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001, 104: p. 1218-1222.
85. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000, 15: p. 395-399.
86. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(9):1157-1161.
87. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. Braunwald`s Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine. 7th Edition. 2005: p. 1789-1841.

7. Danksagung

Eine Promotionsarbeit soll selbständiges wissenschaftliches Arbeiten vermitteln. Das heißt jedoch nicht, dass dies ohne die Mithilfe anderer möglich wäre.

Daher gilt mein besonderer Dank:

- zu allererst Frau Privatdozentin Dr. med. H. Wilkens für die Bereitstellung des Themas sowie für zahlreiche Anregungen und Diskussionen bei der Erstellung dieser Arbeit
- Herrn Professor Dr. med. G. W. Sybrecht, dem emeritierten Direktor der Inneren Medizin V für die gute klinische und wissenschaftliche Ausbildung
- Herrn Prof. Dr. Schäfers mit seinem Team in der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie, ohne dessen Expertise und Arbeit es dieses besondere Patientenkollektiv in Homburg nicht gäbe.
- Herrn Gräber vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für seine Beratung bezüglich der statistischen Auswertung der Ergebnisse
- Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre Nachsichtigkeit und vielerlei Entbehrungen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Kolossenko
Vorname: Leonid
Adresse: Pfalzburger Str. 4
 10719 Berlin
 Tel: 017620799149
 Email: leonkol@freenet.de

Geburtsdatum: 15. Oktober 1966
Geburtsort: Ishewsk, Russische Föderation
Familienstand: Verheiratet, 4 Kinder

Eltern: Leva Feldman (Maschinenbaingenieur)
 Elvira Kolossenko (Fachärztin für Pathologie)
 Ein Bruder (Informatiker)

1973-1983: Höhere Schule Nr. 30, Ishewsk, Abitur: „Mit Auszeichnung“ (Goldmedaille)

1983-1989: Studium der Humanmedizin (Medizinisches Institut Ishewsk)
 Staatsexamen (Note: „Mit Auszeichnung“)

1989-1991: Facharztausbildung (Dr.-Botkin-Krankenhaus, Moskau)

Seit 1991: Facharzt für Innere Medizin (Russische Föderation)

1991-1997: Assistenzarzt an der Russischen Medizinischen Akademie (Moskau)

1997-2001: Assistenzarzt (KH Dresden-Friedrichstadt, allgemeinmedizinische Praxis,
 Klinik Dahlen-Schmannewitz, Klinik Bad Gottleuba)

2002-2006: Assistenzarzt Klinik für Innere Medizin V (Pneumologie, Allergologie,
 Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Seit 2005: Facharzt für Innere Medizin (Bundesrepublik Deutschland)

Seit 2006: Schwerpunktbezeichnung Pneumologie

2006-2007: Facharzt, Vivantes Klinikum am Urban, Berlin

Seit 2008: Hausärztlicher Internist, Praxis in Berlin-Reinickendorf

9. Publikationen

L. Kolossenko, H. Wilkens, B. Weingard, D. Tscholl, H.-J. Schäfers, G.W. Sybrecht. Begleiterkrankungen von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. Pneumologie 2006 S 1, P244.

Begleiterkrankungen von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

L. Kolossenko, H. Wilkens, B. Weingard, D. Tscholl*, H.J. Schäfers*, G.W. Sybrecht
Medizinische Klinik V und Abteilung Thorax-und Herz-Gefäßchirurgie*,
Universitätsklinik Homburg/Saar



Einleitung:

Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTPH) entwickelt sich bei bis zu 4 % aller Patienten, die eine akute Lungenembolie überleben. Bei diesen Patienten werden die Emboli nicht lysiert, sondern bindegewebig umgewandelt. Diese endothelialisierten Residuen führen zu einer Obstruktion der pulmonaleriellen Strombahn, vor allem der Lappen- und Segmentarterien.

Nach einem initialen thromboembolischen Ereignis kommt es nach einem symptomfreien Intervall zu progredienter Dyspnoe und zunehmenden Zeichen der Rechtsherzbelastung. Es entwickelt sich auch in den nicht durch Emboli verschlossenen Abschnitten der Lungenstrombahn eine pulmonale Druckerhöhung zunächst unter Belastung. Diese wiederum führt dann sekundär zu einem Remodelling der Pulmonalstrombahn mit histologischen Befunden der pulmonalen Hypertonie in ursprünglich normalen Gefäßabschnitten.

Dabei ist die genaue Pathogenese noch längst nicht geklärt, diskutiert werden u.a. ein Defekt im Fibrinolyse-System oder eine pulmonale Arteriopathie. Zur Bedeutung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen gibt es bisher nur wenige Daten.

Patienten und Methoden

Bei 176 Patienten wurde zwischen 1999 und 2004 die Möglichkeit einer pulmonalen Endarterektomie evaluiert.

96 f, 80 m, 20-79 Jahre

- Herzzeitvolumen $3,72 \pm 1,2 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ (range 1,6-8, $l \times \text{min}^{-1}$)
- PAPm $49 \pm 11 \text{ mmHg}$ (29-80)
- PVR $914 \pm 464 \text{ dyn sec cm}^{-1}$
- mixed-venous oxygen saturation of $57 \pm 7\%$ (38- 69%)

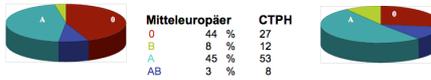
Die Diagnose CTPH wurde nach Ventilations-Perfusionsszintigraphie, Computertomographie in Spiraltechnik und Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Pulmonalisangiographie gestellt, die Indikationsstellung zur pulmonalen Endarterektomie (PEA) erfolgte in einer interdisziplinären Konferenz.

Bei 64 der 176 Patients erfolgte keine PEA wegen

1. peripheren, chirurgisch nicht erreichbaren Läsionen
- 6 von 8 Patienten nach Splenektomie
- Alle Patienten nach ventriculo-atrialem Shunt
2. fehlender Einwilligung (3 Patienten)



Blutgruppenverteilung



Age/sex	Date Splenectomy/ VA-Shunt	Dx PHT	NYHA	PEA	Bloodgroup	Coagulation deficiency	PAPm	HZV	PVR
TB 38 m	Injury 1984	2001	4	nein	G+	nein	70	2,47	1346
EM 45 m	Injury 1976, B-Thalassaemia minor	1997	3	nein	AB-	nein	47	4,00	457
EK 48 w	Hämoglobinopathie 1964	1998	2	nein	A+	nein	55	4,20	1300
RM 72 m	Injury	2000	3	ja	A+	APC-Resistenz	51	2,80	1403
MM 76 w	Injury 1987	2000	4	ja	A+	nein	54	4,50	871
ES 52 w	Injury 2001	2003	3	nein	A+	nein	65	2,90	1470
AW 65 w	Hämoglobinopathie 1965	1993	3	nein	A+	nein	43	3,70	764
SJ 70 w	Anämie 1971	2004	3	nein	A+	nein	57	2,90	956
KM 44 w	ventriculoatrial Shunt 1982	2000	3	nein	B-	nein	51	3,20	1133
RW 44 w	ventriculoatrial Shunt 1988	1999	4	nein	B-	nein	52	4,20	1134

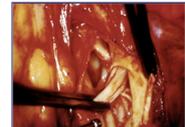
Schlussfolgerung:

Mögliche vorbeschriebene Risikofaktoren für eine CTPH sind eine Splenektomie oder ein ventriculoatrialer Shunt sowie chronische Entzündungen. Ob die in unserem Patientenkollektiv gehäuft gefundenen Schilddrüsenfunktionsstörungen und Malignome das Auftreten einer CTPH begünstigen, sollte in einer kontrollierten Studie mit größerer Fallzahl untersucht werden. Diese Befunde könnten weitere Ansätze in der Untersuchung der Pathogenese der CTPH geben.

Ergebnisse

- Bei 59 % der Patienten bestand anamnestisch eine tiefe Beinvenenthrombose. Entsprechend der erwarteten Häufigkeit bei thromboembolischen Erkrankungen wurde bei 26 % eine Gerinnungsstörung gefunden.
- Eine Schilddrüsenfunktionsstörung war bei 37 Patienten (21%) nachweisbar.
- Malignome waren bei 16 Patienten (9%) diagnostiziert worden.
- Weiter war bei 8 Patienten eine Splenektomie erfolgt und bei 3 Patienten ein ventriculoatrialer Shunt bei Hydrozephalus angelegt worden.
- Chronische Entzündungen wie Osteomyelitis und entzündliche Darmerkrankungen wurden bei 5 Patienten gefunden.
- 11 Patienten hatten gleichzeitig eine signifikante koronare Herzerkrankung.

➔ Es gibt noch zahlreiche offene Fragen in Bezug auf die Pathophysiologie der CTPH.



Ein Teil der erhobenen Daten wurden in der Europäischen Database Study ausgewertet und im Rahmen einer Multicenterstudie publiziert:

D. Bondermann, H. Wilkens, H.J. Schäfers, P. Jansa, J. Lindner, I. Simkova, A.

Martischinig, R. Sadushi, N. Skoro.Sajer, W. Klepetko, I. Lang. Chronic thromboembolic pulmonary Hypertension and associated medical Conditions. Eur Respir J 2009;33(2):325-31.