

Pulmonale Hypertonie

F. GRIMMINGER, D. WALMRATH, W. SEEGER

29.1	Grundlagen	501
29.1.1	Physiologie der pulmonalen Zirkulation – Regulation des Vasotonus	501
29.1.2	Pathophysiologie	503
29.1.3	Pathomorphologie des vaskulären Remodellings	505
29.1.4	Kardiale Effekte	508
29.1.5	Klinische Einteilungen	509
29.2	Pulmonale Hypertonie bei primär vaskulärer Lungenerkrankung (Typ I)	510
29.2.1	Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit präkapillärem Gefäßumbau	512
29.2.2	Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit primär kapillärem oder postkapillärem Gefäßumbau	520
29.3	Pulmonale Hypertonie Typ II	521
29.3.1	Pulmonale Hypertonie bei primärer Herzerkrankung (kardiogene pulmonale Hypertonie)	523
29.3.2	Pulmonale Hypertonie bei fibrosierenden Lungenparenchymerkrankungen	524
29.3.3	Pulmonale Hypertonie bei chronischer alveolärer Hypoventilation	524
29.3.4	Pulmonale Hypertonie bei chronisch-rezidivierender Lungenembolie	525
29.4	Diagnostik	527
29.5	Therapie	529
29.5.1	Vasotrope Therapie	530
29.5.2	Allgemeine Maßnahmen und operative Therapie	538
29.5.3	Maschinelle Beatmung	539
29.5.4	Therapieperspektiven	541
	Literatur	541

29.1 Grundlagen

29.1.1 Physiologie der pulmonalen Zirkulation – Regulation des Vasotonus

Die pulmonale Strombahn unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von der Strombahn anderer Organe: Das Gefäßsystem der Lunge ist ein Niederdrucksystem. Die arteriellen Drücke und vaskulären Widerstände betragen nur ca. ein Achtel der Werte des großen Kreislaufes.

■ **Distension und Recruitment.** In der Lungenstrombahn existieren besondere Mechanismen der Widerstandsreduktion, die dafür sorgen, dass auch unter ma-

ximaler Steigerung des Herzzeitvolumens, etwa unter körperlicher Belastung, der Druck in der Lungenstrombahn nur mäßig ansteigt (Abb. 29-1, 29-2). Dieses Phänomen beruht zum einen auf der druckpassiven Dehnung der Lungengefäße (Distension), woraus je nach der Elastizität der Gefäßwände eine mehr oder minder ausgeprägte Zunahme des Gefäßquerschnittes resultiert, zum anderen auf der zusätzlichen druckpassiven Perfusion von in Ruhe kollabierten Gefäßarealen, besonders in den apikalen Lungenabschnitten (Recruitment).

■ **Vasodilative Mediatoren.** Darüber hinaus wird der bereits in Ruhe niedrige muskuläre Gefäßtonus des pulmonal-vaskulären Systems bei Belastung weiter vermindert, durch die aktive Sekretion von vasodilatativen Mediatoren, vor allem aus den Gefäßendothelien (Abb. 29-3, 29-4).

Die molekularen Effektoren dieser Druck- und Flow-induzierten Autoregulation sind nicht vollständig identifiziert. Jedoch scheinen die vom Endothel produzierten Mediatoren Stickstoffmonoxid (NO, früher als EDRF bezeichnet) und Prostazyklin (PGI₂) sowie der noch nicht identifizierte „endothelial derived hyperpolarising factor“ (EDHF) eine zentrale Rolle zu spielen. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ebenfalls als Vasodilatator an der Senkung des pulmonalen Vasotonus beteiligt. Im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus wird es bei einer Druckerhöhung im rechten Vorhof aus spezialisierten Myozyten des rechten Herzens sezerniert und in die Lungenstrombahn eingeschwemmt, wo es zu einer präkapillär betonten Vasodilatation kommt.

■ **Vasokonstriktive Mediatoren.** Bislang wurden vor allem folgende pulmonale Vasokonstriktoren identifiziert (Abb. 29-5):

- Angiotensin II,
- Endothelin,
- Thromboxan A₂,
- Zysteinylleukotriene sowie
- aktivierte O₂-Spezies.

Die Freisetzung dieser Faktoren erfolgt einerseits bei inflammatorischen Prozessen in der Lunge, andererseits bei einer mechanischen Belastung der Gefäßwände.

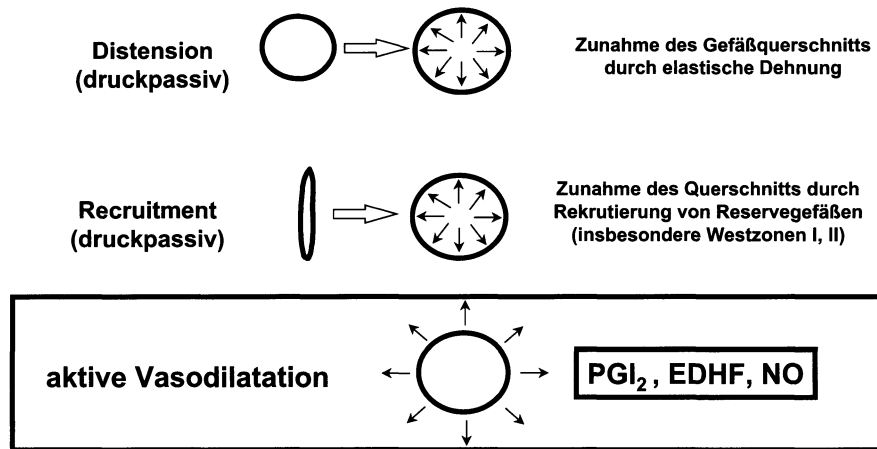


Abb. 29-1. Passive und aktive Mechanismen der Gefäßquerschnittserweiterung in der Lungenstrombahn. *Oben:* Die mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens verbundene Druckerhöhung führt zu einer Querschnittserweiterung bereits perfundierter Gefäße durch Distension. Dieser Mechanismus beruht auf der elastischen Dehnbarkeit der Gefäßwände. *Mitte:* Darüber hinaus kommt es zu einer Rekrutierung (Recruitment) von Reservegefäßen, die unter Ruhebedingungen kollabiert sind und kaum perfundiert werden. Diese Gefäßreserve befindet sich beim stehen-

den Patienten aufgrund der hydrostatischen Druckdifferenz in den apikalen Lungenabschnitten (Westzonen I und II). *Unten:* Die mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens verbundenen Zunahme der auf die Gefäßwände einwirkenden Scherkräfte führt zur Freisetzung vasodilatativer Lokalmediatoren in der Gefäßwand (PGI_2 Prostazyklin; EDHF „endothelial derived hyperpolarizing factor“; NO Stickstoffmonoxid). Diese Faktoren vermitteln eine Relaxation der glatten Muskelzellen und damit eine aktive Vasodilatation

Abb. 29-2. Schweregrade der pulmonalen Hypertonie. Beim gesunden Menschen (*normal*) kommt es mit zunehmendem Herzzeitvolumen durch die Mechanismen der druckpassiven Distension und des Recruitments sowie einer Shear-stress-induzierten aktiven Vasodilatation nur zu einem geringgradigen Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes. Beim Patienten mit einer *latenten* pulmonalen Hypertonie steigt der pulmonal-arterielle Druck in Belastungssituationen dagegen deutlich an. Bei der *manifesten* pulmonalen Hypertonie herrscht bereits unter Ruhebedingungen eine pathologische Erhöhung des Druckes in der Lungenstrombahn, der sich bei Steigerung des Herzzeitvolumens weiter massiv erhöht. Bei Patienten mit *schwerer* pulmonaler Hypertonie ist das bereits in Ruhe stark eingeschränkte Herzzeitvolumen kaum noch steigerbar. Der exzessive Druckanstieg in Belastungssituationen führt meist rasch zu einem hämodynamischen Kollaps

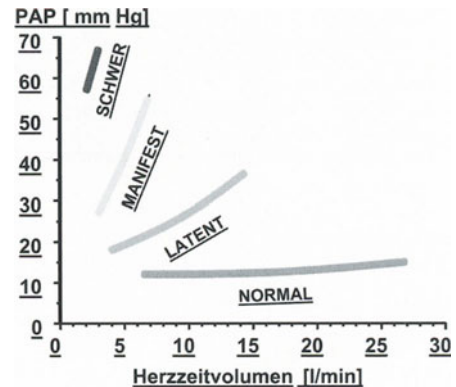
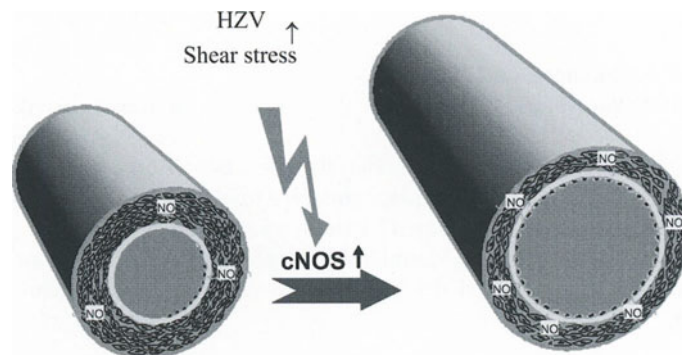


Abb. 29-3. Mechanismus der aktiven Vasodilatation durch NO in den pulmonalen Widerstandsgefäßen. Bei Zunahme des Herzminutenvolumens (HZV) kommt es über eine Shear-stress-induzierte Erhöhung des zytoplasmatischen Ca^{2+} -Spiegels zu einer Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase (konstitutiver Typ; cNOS). Die vermehrte enzymatische Freisetzung von NO aus Arginin trägt zu einer aktiven Vasodilatation bei



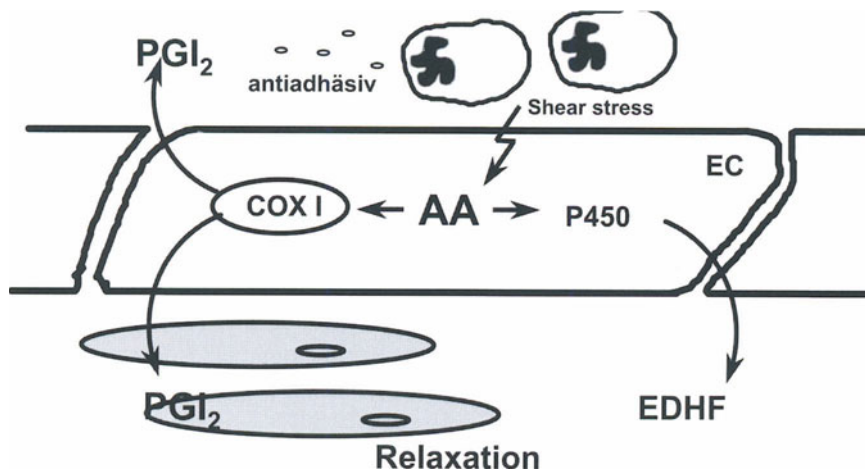


Abb. 29-4. Arachidonsäuremetabolismus in den pulmonalen Widerstandsgefäßen des Gesunden. Nach Shear-stress-induzierter Freisetzung der Arachidonsäure aus den Membranphospholipiden der Endothelzellen erfolgt die enzymatische Konversion sowohl auf dem Zytklooxygenaseweg (Cox I) als auch über den Weg des Zytochroms P450. Als biologisch aktive Mediatoren entstehen

einerseits Prostazyklin (PGI_2) mit antiadhesiver und antithrombotischer Wirksamkeit auf der luminalen Endotheloberfläche sowie mit relaxierender Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, und andererseits der „endothelial derived hyperpolarising factor“ (EDHF), der über eine depolarisierende Wirkung an den Myozyten ebenfalls eine vasodilatative Wirkung entfaltet

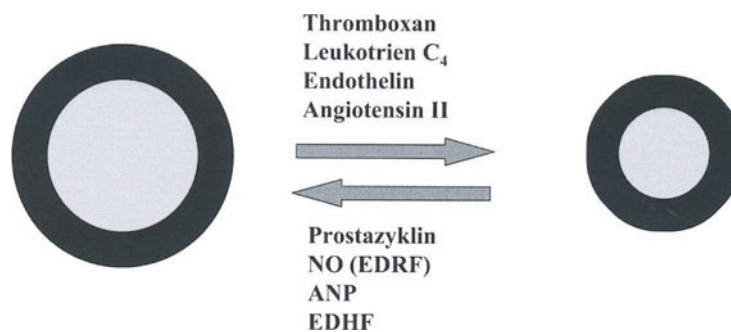


Abb. 29-5. Mediatoren der pulmonalen Vasoregulation. Über dem oberen Pfeil befinden sich die wichtigsten pulmonalen Vasokonstriktoren. Diese vermitteln nach Rezeptorokkupation eine reversible Abnahme des Gefäßquerschnittes durch glattmuskuläre Kontraktion. Es handelt sich dabei um die Arachidonsäurederivate Thromboxan und Leukotrien C₄ mit kurzer Halbwertszeit sowie um die längerlebigen Peptide Endothelin und Angiotensin II. Un-

ter dem nach links weisenden Pfeil sind die wichtigsten Vasodilatoren zusammengefasst, von denen Prostazyklin und EDHF („endothelial derived hyperpolarising factor“) als instabile Arachidonsäuremetabolite ebenso wie das Stickstoffmonoxid (NO) über eine kurze Halbwertszeit verfügen, während das atriale natriuretische Peptid (ANP) einen zwar schwächeren aber länger anhaltenden Effekt auf die Gefäßmuskulatur ausübt

29.1.2 Pathophysiologie

Ursachen

Die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie kann mechanisch auf folgenden Ursachen beruhen:

- Querschnittsverlegung (Obstruktion),
- Gefäßverlust (Obliteration),
- Gefäßelastizitätsabnahme.

Diese Faktoren bedingen in der Frühphase eine Abnahme der funktionellen Gefäßreserven und damit des Gefäßrecruitments unter Belastung, später dann eine Be-

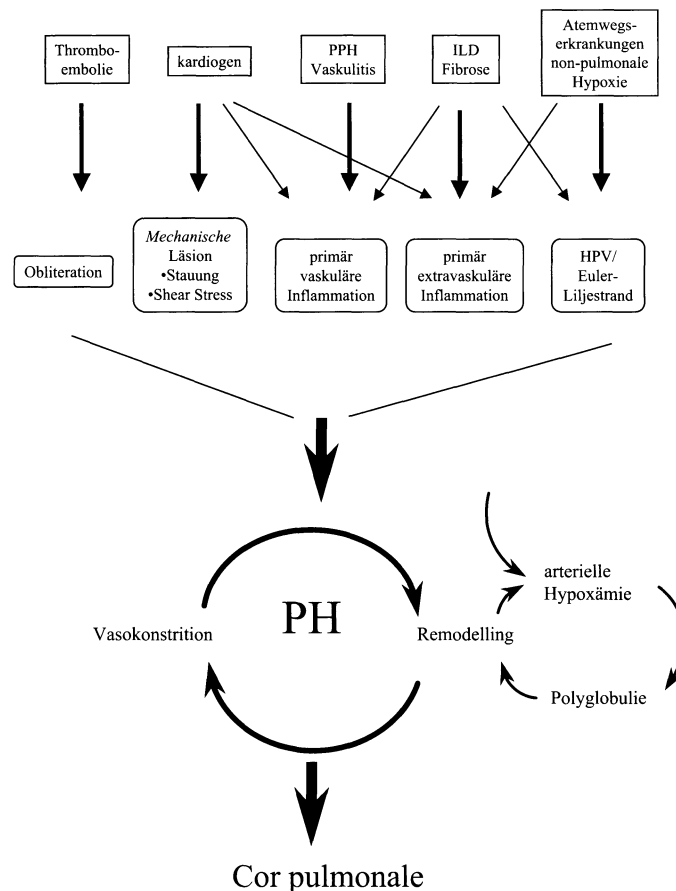
einträchtigung der Lungenperfusion bereits in Ruhe. Ein eingeschränkter aktiver Vasodilatationsmechanismus durch endotheliale Dysfunktion (z. B. mangelhafte Synthese von NO und Prostazyklin) bzw. eine Vasokonstriktion durch inflammatorische Mediatoren kann die mechanischen Gefäßschäden überlagern und ist Angriffspunkt der vasodilatativen Therapie.

Pathomechanismen

Die grundsätzlichen Mechanismen, die zu pathologischen Gefäßveränderungen und -reaktionen führen, sind im Folgenden zusammengefasst (Abb. 29-6).

Abb. 29-6.

Ursachen der pulmonalen Hypertonie. Verschiedene Krankheitsbilder können zu einer Verringerung des Gefäßquerschnittes in der Lungenstrombahn und damit zu einer pulmonalen Hypertonie (PH) führen. Grundsätzliche Mechanismen sind 1. die thromboembolische Obliteration der Gefäße, 2. die mechanisch-physikalische Läsion infolge von Hyperzirkulation bzw. Stauung bei kardialen Funktionsstörungen, 3. vaskuläre oder extravaskuläre Inflammation mit Freisetzung vasotroper Entzündungsfaktoren sowie 4. die Daueraktivierung des Reflexes der hypoxischen Vasokonstriktion (HPV). Die resultierende Gefäßverengung wird durch vaskuläres Remodelling fixiert und führt zur Ausbildung eines Cor pulmonale. Eine arterielle Hypoxämie infolge der pulmonalen Grunderkrankung oder aufgrund einer Diffusionsstörung in den pathologisch veränderten Gefäßen kann zu einer Perpetuierung des Krankheitsgeschehens beitragen (polyglobulieinduzierte Zunahme des Shear stress). PPH primäre pulmonale Hypertonie; ILD interstitielle Lungenerkrankung



■ **Vasokonstriktionsreflex.** Quantitativ wichtigster Auslöser ist die Daueraktivierung des hypoxischen Vasokonstriktionsreflexes (HPV). Die alveoläre Hypoxie kann dabei extrapulmonal verursacht sein (Bewohner großer Höhen, neurologische Regulationsstörungen, Thoraxdeformationen), ist jedoch meist auf den Mechanismus der alveolären Hypoventilation bei obstruktiven Ventilationsstörungen zurückzuführen. Die zunächst reversible Gefäßkontraktion wird bei persistierender alveolärer Hypoxie schon nach Monaten zunehmend vom Phänomen des vaskulären Remodelling mit struktureller Fixierung überlagert.

■ **Inflammatorische Prozesse.** Inflammatorische Prozesse, die primär extravaskulär oder vaskulär lokalisiert sein können, z. B. bei Kollagenosen, systemischen Vasculitiden und der primären pulmonalen Hypertonie, können über die Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie proinflammatorischen Zytokinen eine Vasokonstriktion mit Induktion proliferativer Prozesse und eine Zellinfiltration der Gefäßwand mit konsekutiver Abnahme des Gefäßquerschnittes und der Gefäßelastizität (vaskuläres Remodelling) bewirken.

■ **Mechanische Obstruktion.** Bei der pulmonalen Hypertonie in Folge von chronisch-rezidivierenden Mikroembolien scheint der Pathomechanismus im Wesentlichen auf einer verminderten thrombolytischen Clearance des eingeschwemmten Materials durch das fibrinolytische System der Lunge zu beruhen, mit entsprechender Akkumulation des obliterierenden Thrombusmaterials. Bei einer chronisch-persistierenden Lungenembolie ist das pathogenetische Problem die unvollständige Auflösung des Thrombus nach abgelaufener Makroembolie. In beiden Fällen kann eine inflammatorische Reaktion in der embolisierten Strombahn auch zu vasokonstriktiven Reaktionen führen.

■ **Kardiogene Mechanismen.** Kardiogene Mechanismen einer pulmonal-vaskulären Druckerhöhung mit chronischer Druck- und Volumenbelastung der Lungenstrombahn (z. B. Mitralklappenstenose, Vorhofseptumdefekt, chronische Linksherzinsuffizienz) müssen unter 3 Aspekten betrachtet werden. Zum einen kann es zu erhöhten Drücken in der Lungenstrombahn kommen, weil die stromabwärts gelegenen Drücke (im linken Vorhof) bereits erhöht sind. Eine solche *passive pulmo-*

nale Hypertonie geht somit nicht auf eine Einschränkung der Lungengefäßbahn zurück und ist daher pathogenetisch und klinisch abzugrenzen. Zum zweiten rufen die mit der Druck- und Volumenbelastung verbundenen Scherkräfte sekundäre Umbauprozesse in der pulmonalen Strombahn hervor (Kompensation des mechanischen Traumas), die dann über eine Zunahme des pulmonal-vaskulären Widerstandes zusätzlich die Drücke im Lungenkreislauf erhöhen. Nur diese Komponente der Druckerhöhung beruht auf einer strukturellen Schädigung der Lungengefäße und bleibt auch nach Korrektur des Herzvitiums weitgehend bestehen. Vollständig reversibel ist dagegen die 3. Komponente der Widerstandserhöhung, welche auf einer glattmuskulären Kontraktion der glatten Muskulatur in der Gefäßwand beruht.

Bei der Betrachtung der verschiedenen Auslöser einer pulmonalen Hypertonie ist zu beachten, dass Kombinationen sowie Übergänge der Mechanismen vorliegen können. So werden chronisch-embolische Verschlüsse von inflammatorischen Prozessen begleitet. Es gibt außerdem Hinweise dafür, dass auch die chronische hypoxische Vasokonstriktion z. T. inflammatorische Abläufe zur Folge haben kann. Umgekehrt sind in primär entzündlichen Gefäßarealen sehr häufig Mikrothrombosen nachweisbar. Sowohl die hypoxischen und entzündlichen als auch die mechanischen Auslösemechanismen sind von strukturellen Veränderungen der Gefäßwände begleitet, die letztlich zu einer Abnahme des Querschnitts und der Elastizität der Gefäße führen. Dieses Phänomen wird als vaskuläres Remodelling bezeichnet (Abb. 29-7) und gilt als gemeinsame pathogenetische Endstrecke der unterschiedlichen Krankheitsauslöser.

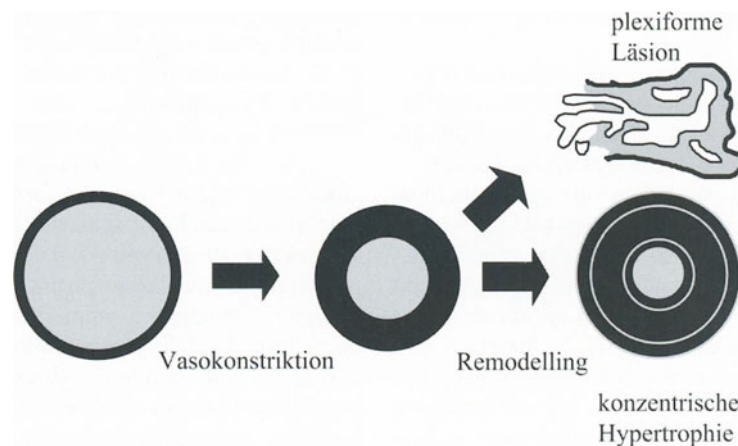


Abb. 29-7. Persistierende Vasokonstriktion als Übergang zum vaskulären Remodelling. Nach der gegenwärtigen Hypothese kommt es bei der chronischen pulmonalen Hypertonie im ersten Schritt zu einer Vasokonstriktion durch glattmuskuläre Kontraktion in der Gefäßwand, die zunächst noch reversibel ist. Bei persistierender Erhöhung des Vasotonus kommt es zu einem zellulären Umbau in den Gefäßwänden mit einer mehr oder minder irreversib-

29.1.3

Pathomorphologie des vaskulären Remodellings

Die pathohistologischen Veränderungen der Lungengefäße bei der chronischen pulmonalen Hypertonie können, abhängig vom Krankheitsmechanismus, sowohl präkapillär, postkapillär sowie in seltenen Fällen auch im Kapillarbett lokalisiert sein. Bei allen Formen der chronisch-pulmonalen Hypertonie sind die größeren zentralen Gefäße durch den hohen Druck aufgeweitet und können bei extremen Hypertonieformen sogar aneurysmatische Ausprägungen annehmen. Demgegenüber ist das Lumen der kleineren Gefäße durch die Umbauprozesse in der Gefäßwand verkleinert. Auf dieses Phänomen bezieht sich der Begriff des vaskulären Remodellings. Normalerweise besitzen die pulmonal-arteriellen Gefäße nur bis zu einer Gefäßweite von ca. 80 μm eine kontinuierliche Media. Weiter distal finden sich nur noch partiell muskularisierte Gefäße, die überwiegend von intermediären Zellen umgeben sind. Diese sind mit ihren Eigenschaften zwischen Perizyten und glatten Muskelzellen anzusiedeln. In den am weitesten peripher gelegenen Gefäßbezirken nimmt auch die Dichte dieser Perizyten ab.

Beim Gefäßwandremodelling im Rahmen der Ausbildung einer chronischen pulmonalen Hypertonie kommt es zu folgenden histologischen Phänomenen (Übersicht 29-1):

- Intimafibrose,
- Hypertrophie der Media,
- De-novo-Muskularisation.

len Fixierung der pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung. Je nach Auslösermechanismus der Erkrankung unterscheidet man das vaskuläre Remodelling mit konzentrischer Hypertrophie der Gefäßwände sowie die für bestimmte Unterformen typische plexiforme Gefäßläsion, die auf einer unkoordinierten Proliferation von Endothelzellen beruht

ÜBERSICHT 29-1

*Pathohistologische/pathobiochemische Charakteristiken des vaskulären Remodelling**Endothel*

- Adhäsivität von Thrombozyten und Granulozyten
- Antikoagulatorische → prokoagulatorische Aktivität
- Biochemische Modifikation Glykocalixschicht
- Endothelproliferation (plexiforme Läsionen/konzentrische Läsionen)

Intima

- Fibroblastenproliferation
- Proliferation von intermediären Zellen
- Pathologische Kollagen-, Proteoglykan-, Polyamindeposition
- Einwanderung von glatten Muskelzellen

Media

- Proliferation von glatten Muskelzellen
- Myozytenwanderung nach distal (De-novo-Muskularisation der Arteriolen)
- Myozytenwanderung zur Intima (Intimaprolieration)
- Elastindeposition

Adventitia

- Fibroblastenproliferation
- Pathologische Kollagendeponition

Hierbei proliferieren die glatten Muskelzellen der Media (Mediahypertrophie) und wachsen in zunächst longitudinal angeordneten Zügen nach distal aus (Abb. 29-8), sodass auch kleinere pulmonal-arterielle Gefäße bis zu einem Durchmesser von 15 μm eine komplette Muskularisierung aufweisen können (De-novo-Muskularisation). Die glatten Muskelzellen bilden vermehrt extrazelluläres Matrixmaterial, insbesondere Proteoglykane und Elastin. Daneben findet sich in der Adventitia eine Aktivierung von Fibroblasten mit einer Proliferation und Migration dieser Zellen in die Gefäßwand hinein. Die Gefäßintima zeigt gleichzeitig folgende Veränderungen: Die Glykocalixschicht auf den Endothelzellen ist biochemisch modifiziert, verbunden mit einer Reduktion des Heparinsulfats und einer Verschiebung des Hämostaseprofils der Endothelzelloberfläche von der antikoagulatorischen Dominanz zur prothrombotischen Dominanz. Die *Elastica interna* ist z.T. fragmentiert und weist Lücken auf, die ein Einwachsen von glatten Muskelzellen und Fibroblasten in die subendotheliale Schicht möglich machen. Eine Proliferation von als

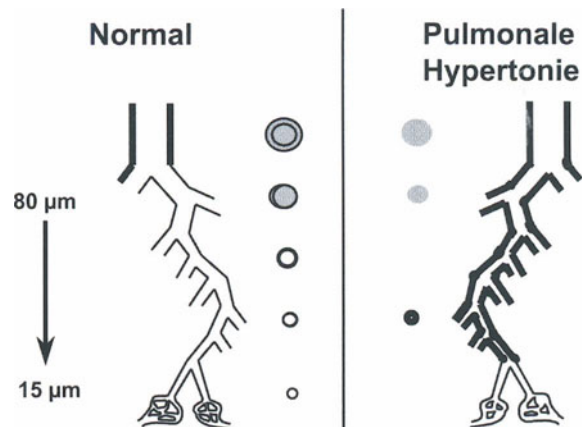


Abb. 29-8. Schematische Darstellung des vaskulären Remodellings im Gefäßlängs- und Gefäßquerschnitt. Beim gesunden Menschen (*normal*) ist der präkapilläre Gefäßbaum nur bis zu einem Gefäßquerschnitt von 80 μm komplett muskularisiert. Im Rahmen des vaskulären Remodellings kommt es zu einer De-novo-Muskularisation auch kleinerer arterieller Gefäßabschnitte bis hinunter zu einem Durchmesser von 15 μm . Dieses Phänomen beruht auf einer distalen Muskelaussprossung aus den proximalen Gefäßabschnitten

Myofibroblasten charakterisierten Zellen an dieser Stelle ist kennzeichnend für die sog. Intimafibrose.

■ **Plexogene Arteriopathie.** Die sog. plexogene Arteriopathie ist eine morphologische Besonderheit (s. Abb. 29-7), die zunächst als Spezifikum der primären pulmonalen Hypertonie angesehen wurde, inzwischen aber auch bei anderen Formen der präkapillären pulmonalen Hypertonie nachgewiesen werden konnte. Sie ist dadurch charakterisiert, dass sich in kleinen, relativ dünnwandigen Ästen der Pulmonalarterien endoluminal multiple gewundene Kanäle ausbilden, die histologisch an Glomeruli der Niere erinnern. Neueste immunhistologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Kanäle überwiegend aus rasch proliferierenden Endothelzellen bestehen. Nach dem Konzept der „misguided angiogenesis“ ist diese sog. plexiforme Läsion das Resultat eines frustranen Neovaskularisationsversuches. Interessanterweise wird vermutet, dass die Läsionen bei der primären pulmonalen Hypertonie und den durch Appetitzüglern induzierten pulmonalen Hypertonieformen überwiegend auf einer monoklonalen Proliferation von Endothelzellen beruhen, während bei Nachweis von plexiformen Läsionen bei verschiedenen Typen der sekundären pulmonalen Hypertonie stets eine polyklonale Endothelzellexpansion zugrunde liegt.

■ **Humorale Effektoren.** Unbeantwortet ist die Frage, welche Rolle humorale Effektoren beim Remodelling der pulmonal-vaskulären Gefäßwand einnehmen (Abb. 29-9). Die an der Steuerung des Gefäßwandaufbaus beteiligten Mediatoren lassen sich in 3 Gruppen einteilen (Tabelle 29-1). Zum einen handelt es sich um Substan-

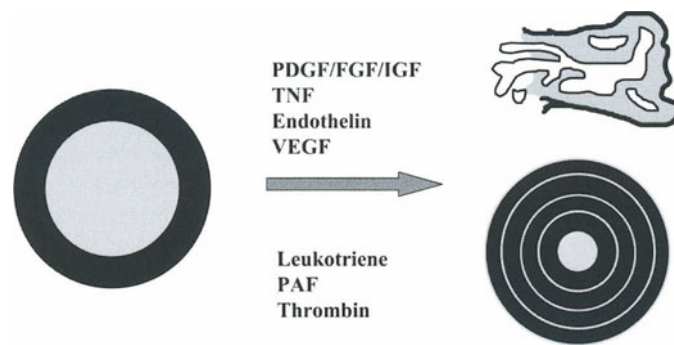


Abb. 29-9. Mediatoren des Gefäßwandmodellings. Aufgeführt sind die Faktoren, die bislang in einen pathogenetischen Zusammenhang mit dem Phänomen des Gefäßwandmodellings gebracht wurden. *PDGF* („platelet derived growth factor“), *FGF* („fibroblast growth factor“), *IGF* („insulin like growth factor“) sowie *TNF* (Tumornekrosefaktor) und *VEGF* („vascular endothelial growth factor“) sind rezeptoroperierte Peptidfaktoren, die

einen proliferativen Einfluss auf die zellulären Komponenten der Gefäßwände ausüben. Kurzlebige Faktoren, die ebenfalls in Zusammenhang mit der Pathogenese von konzentrischen und plexiformen Läsionen bei der chronischen pulmonalen Hypertonie gebracht wurden, sind die Arachidonsäure-abgeleiteten Leukotriene sowie der plättchenaktivierende Faktor (*PAF*) und das Thrombin

Tabelle 29-1. Humorale Effektoren und deren Wirkung auf die Gefäßwand

Substanz	Gefäßtonus	Mediahypertrophie	Fibroblastenchemotaxis	Fibroblastenwachstum	Matrixsekretion	Thrombozyteninteraktion	Granulozyten-Endothel-Interaktion
<i>Vasokonstriktion</i>							
ET1	++	+	++	++			
PAF	+	+	+	+	+	++	+
TXA ₂	++	+		+		+	
AII	++						
<i>Wachstumsfaktoren</i>							
Thrombin	0	+	+	++	+	+	+
PDGF	0	+	+	++	+	+	+
IGF-1	(+)	+	++	++	++		
FGF	0	+		++	+		
TNF	0			++	+		
TGF β	0	+	+	+	+		
IL-1	0	+	+	+	+		
<i>Vasodilatation</i>							
PGI ₂	--	-	-	-		-	-
PGE ₂ /E	-	-	-	-		-	-
NO	--	-	-	-		-	-
ANP	-	-	-	-		-	-

ET1 Endothelin 1; PAF plättchenaktivierender Faktor; TXA₂ Thromboxan A₂; AII Angiotensin II; PDGF „platelet derived growth factor“; IGF „insulin like growth factor“; FGF „fibroblast growth factor“;

TNF Tumornekrosefaktor; TGF β „transforming growth factor“; IL-1 Interleukin 1; PGI₂ Prostazyklin; PGE₂/E Prostaglandin E₂/E; NO Stickstoffmonoxid; ANP atriales natriuretisches Peptid

zen, die ein vasokonstriktives Profil besitzen und darüber hinaus mitogenen Einfluss auf Gefäßwandkomponenten ausüben. Prototyp dieser Substanzen ist das Endothelin, aber auch Thromboxan A₂ (TXA₂), Thrombin, Leukotriene und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) können zu dieser Gruppe gerechnet werden. In verschiedenen Modellen der chronisch-pulmonalen Hypertonie und des Gefäßwandmodellings wurde eine vermehrte Bildung dieser Substanzen nachgewiesen. Die 2. Gruppe von Substanzen umfasst proliferative Peptide aus dem Zytokinsystem wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin I und verschiedene Wachstums-

faktoren. Die 3. Gruppe beinhaltet Substanzen, welche primär vasodilatativ und darüber hinaus antiproliferativ wirksam sind. Diese sind insbesondere PGI₂, ANP und NO.

Eine Störung des Gleichgewichtes zwischen den aufgeführten Mediatorengruppen zugunsten der proliferativen Faktoren wird als pathogenetischer Mechanismus des Gefäßwandmodellings angesehen. Als Mediator der Endothelproliferation in den plexiformen Läsionen, die bei einigen Formen der chronischen pulmonalen Hypertonie beobachtet werden, wird der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF; „vascular

endothelial growth factor“) postuliert. Dieses Peptid ist das einzig bekannte Endothelzellmitogen und wird in den Läsionen überexprimiert.

29.1.4 Kardiale Effekte

Die aus den dargelegten Mechanismen resultierende Druckerhöhung in der pulmonalen Zirkulation ist gleichbedeutend mit einer erhöhten Nachlast des rechten Herzens. Resultieren hieraus Prozesse der rechtsventrikulären Hypertrophie und/oder der Dilatation so wird hierfür der Begriff Cor pulmonale benutzt, welches akut oder chronisch entstanden sein kann. Klinisch kann das Cor pulmonale dabei kompensiert (ohne Rechtsherzinsuffizienz, d. h. Trikuspidalinsuffizienz), oder dekomponiert (mit Rechtsherzinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz) in Erscheinung treten (Übersicht 29-2).

ÜBERSICHT 29-2

Klinische Befunde beim Cor pulmonale

Kompensiertes Stadium

- Tachykardie, ggf. Zyanose (abhängig von Grundkrankheit)
- Dritter Herzton (Füllungston, verstärkt bei Inspiration)
- Betonter 2. Herzton über Pulmonalsegment
- Spaltung des 2. Herztons
- Graham-Steell-Geräusch über Pulmonalklappe (systolisches Geräusch bei relativer Pulmonalklappeninsuffizienz durch pulmonale Hypertonie)
- Vermehrte Pulsation epigastrisch

Dekomponiertes Stadium

- Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz)
- Vergrößerte und druckdolente Leber
- Halsvenenfüllung, Halsvenenpulsation
- Periphere Ödeme, Aszites, Pleuraerguss
- Hepatojugulärer Reflux

Akutes Cor pulmonale

Definition

Das akute Cor pulmonale ist eine plötzlich auftretende rechtsventrikuläre Druckbelastung, in der Regel mit einer Rechtsherzdilatation einhergehend.

Ätiologie

Verursacht wird das akute Cor pulmonale meist durch eine akute und dramatische Widerstandserhöhung in

der Lungenstrombahn aufgrund einer Thromboembolie. Als seltenere Formen sind zu berücksichtigen:

- Fremdkörperembolie,
- massive Megakariozytenembolie,
- Einschwemmung von Parasiten oder abgelösten Tumorzellverbänden,
- Fett-, Luft- und Fruchtwasserembolie,
- akute exogene Hypoxie.

Pulmonal-hypertensive Krise

Eine klinisch bedeutsame Unterform des akuten Cor Pulmonale ist die pulmonal-hypertensive Krise bei plötzlicher Exazerbation einer vorbestehenden chronisch-pulmonalen Hypertonie im Rahmen von Infektionen der Lunge oder einer Erschöpfung der Kompensationskapazitäten im Terminalstadium der Erkrankung.

Chronisches Cor pulmonale

Definition

Das chronische Cor pulmonale ist eine rechtsventrikuläre Hypertrophie in Folge einer chronisch-pulmonalen Gefäßbahneinschränkung (primär kardiale Ursachen müssen ausgeschlossen sein).

Pathogenese und pathologische Anatomie

Morphologisch besteht zunächst eine Vermehrung der Muskelmasse des rechten Ventrikels mit Wandverdickung auf 0,5 cm und mehr (Abb. 29-10), die im weiteren Krankheitsverlauf mit einer Erweiterung der Herzkammer und einer Drehung des Ventrikelseptums nach links verbunden ist. Bei den Pulmonalarterienästen treten sekundäre hypertensive Gefäßwandschäden (Pulmonalarteriensklerose) auf. Im fortgeschrittenen Stadium kann eine Umfangzunahme des Trikuspidalklappenrings mit konsekutiver Trikuspidalinsuffi-

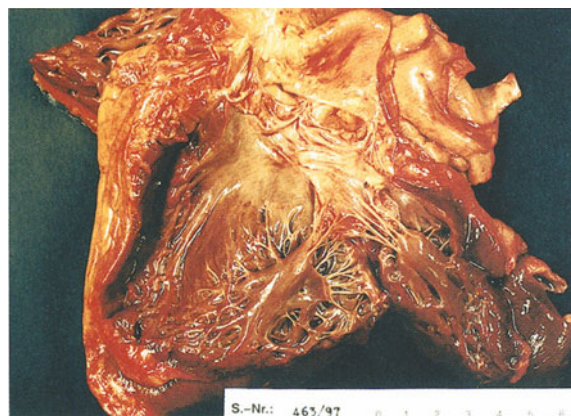


Abb. 29-10. Sektionsbefund bei schwerer pulmonaler Hypertonie. Das aufgeklappte rechte Herz zeigt massive Hypertrophie der Wände und der Trabekel

zienz und eine Erweiterung des rechten Herzvorhofs auftreten.

Die molekularen Effektoren des rechtsventrikulären Remodelling sind weiterhin unbekannt.

Prognose

Die rechtsventrikuläre Adaptation ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei pulmonaler Hypertonie. Es zeigt sich, dass manche Patienten eine gute Adaptation an den erhöhten pulmonalen Widerstand zustande bringen und auch mit suprasystemischen pulmonalen Drücken nur mäßig klinisch limitiert sind, während andere bereits bei mittelgradigen Widerstandserhöhungen rechtsventrikulär dekompensieren (s. Übersicht 29-2). Beginnt die Krankheit in frühem Alter und ist die Progression langsam, so kommt in aller Regel eine bessere rechtsventrikuläre Adaptation zustande.

29.1.5

Klinische Einteilungen

Eine Klassifikation der pulmonalen Hypertonie kann zunächst unabhängig von der Ursache nach rein funktionellen Kriterien erfolgen. Die Einteilungskriterien sind in Tabelle 29-2 zusammengefasst.

Schweregrade

Es lassen sich 3 Schweregrade der pulmonalen Hypertonie unterscheiden (s. Abb. 29-2 und Tabelle 29-2):

- latente,
- manifeste,
- schwere pulmonale Hypertonie.

■ **Latente pulmonale Hypertonie.** Bei der latenten pulmonalen Hypertonie liegt der pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAP) bei Ruhe im Normbereich unter 20 mmHg, erreicht aber unter Belastung Werte über 28 mmHg. Klinisch fällt in der Regel eine Dyspnoe bei stärkerer Belastung und eine mäßige Einschränkung der anaeroben Kapazität auf.

■ **Manifeste pulmonale Hypertonie.** Bei der manifesten pulmonalen Hypertonie liegt der PAP bereits in Ru-

he höher als 20 mmHg, außerdem fällt der pulmonal-vaskuläre Widerstand unter Belastung deutlich weniger ab und entsprechend steigt der PAP steil an. Klinisch weisen diese Patienten Dyspnoe bei leichterer Belastung und eine deutlich erniedrigte aerobe Leistung auf.

■ **Schwere pulmonale Hypertonie.** Die schwere pulmonale Hypertonie ist dadurch charakterisiert, dass schon in Ruhe das Herzminutenvolumen stark reduziert ist und unter Belastung kaum ansteigt. Die Patienten sind kaum noch belastbar und bereits in Ruhe findet sich meist eine venöse O₂-Sättigung (S_vO₂) unter 60% bei massiv erhöhten pulmonal-arteriellen Drücken.

Die Diagnosestellung ist dabei letztlich exakt nur mit der *Rechtsherzkathetertechnik* möglich. Mithilfe des Swan-Ganz-Ballonkatheters können neben den kardialen und vaskulären Druckparametern auch das Herzminutenvolumen und damit die vaskulären Widerstandsverhältnisse sicher quantifiziert werden.

! Die Erfassung der Lungengefäßwiderstände ist deshalb wichtig, weil Frühformen der pulmonalen Hypertonie unter Ruhebedingungen noch keine Druckerhöhung aufweisen.

In diesem Stadium ist die chronische pulmonale Hypertonie nur durch die zusätzliche Messung des Lungengefäßwiderstandes in Ruhe und unter körperlicher Belastung zu erfassen.

Reversibilität

Ein zusätzliches funktionelles Kriterium in der klinischen Beurteilung der pulmonalen Hypertonie ist durch die Reversibilitätsprüfung gegeben (Abb. 29-11). Hierbei wird mit inhalativer oder systemischen Gabe eines Vasodilatators (NO, Prostaglandin, Adenosin) getestet, ob eine pulmonal-vaskuläre Widerstandserhöhung entweder:

- partiell bzw. komplett reversibel oder
- irreversibel (fixierter Hypertonus) ist.

Verlauf

Eine weitere klinische Einteilung der pulmonalen Hypertonie orientiert sich am zeitlichen Verlauf der Erkrankung. Diese Einteilung differenziert die *chroni-*

Tabelle 29-2. Schweregrade der pulmonalen Hypertonie (PH)

	PAP		PVR	CI in Ruhe
	in Ruhe	bei Belastung		
Latente PH	<20 mmHg	Anstieg >28 mmHg	<200 dyn s cm ⁻⁵	normal >3 l/min
Manifeste PH	>20 mmHg	steiler Anstieg >28 mmHg	200–800 dyn s cm ⁻⁵	normal/reduziert
Schwere PH	>40 mmHg	exzessiver Anstieg >40 mmHg Gefahr des Kreislaufkollaps	>800 dyn s cm ⁻⁵	stark reduziert 2 l/min

PAP pulmonal-arterieller Mitteldruck; PVR pulmonal-vaskulärer Widerstand; CI „cardiac index“.

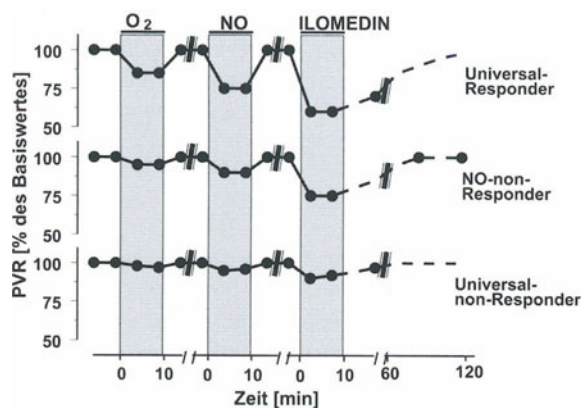


Abb. 29-11. Klinische Testung der Gefäßreagibilität mit Rechtsherzkatheter. Am Beispiel von 3 Patienten wird der Effekt von inhalativen Vasodilatoren auf den chronisch erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) demonstriert. Beim *Universal-Responder* kommt es sowohl unter Inhalation von 5 l O₂/min und auch von 20 ppm NO sowie von Ilomedin (über einen Zeitraum von 10 min in einer Dosierung von insgesamt 15 µg vernebelt) zu einer signifikanten Abnahme des Gefäßwiderstandes. Der Gefäßwiderstand erreicht unmittelbar nach Absetzen der Inhalation von O₂ und NO wieder das Ausgangsniveau, während der Ilomedineffekt aufgrund der längeren Halbwertszeit bis zu 2 h anhält. Bei diesen Patienten beruht also eine erhebliche Komponente der pulmonalen Widerstandserhöhung auf einer potentiell reversiblen Vasokonstriktion. Die dauerhafte Einstellung mit einem inhalativen (Ilomedin, O₂) oder einem systemischen Vasodilatator (Kalziumantagonist, Prostazyklindauerinfusion) ist daher möglich. Im mittleren Abschnitt ist der typische Kurvenverlauf eines *NO-non-Responders* angegeben, bei welchem keine signifikante Reaktion unter NO-Inhalation zu verzeichnen ist, wohl aber ein therapeutisch relevanter Abfall unter Ilomedininhalation nachgewiesen werden kann. Aufgrund des Wirkprofils ist dieser Patient für eine Einstellung mit systemischen Kalziumantagonisten nicht geeignet, jedoch für eine Einstellung auf vasodilatative Prostanoiden. Im unteren Bildabschnitt ist der Testverlauf eines *universalen Non-Responders* dargestellt. Bei diesem Patienten ist der überwiegende Anteil der pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung auf eine zumindest akut irreversible Querschnittsverengung zurückzuführen ohne eine vasodilatativ antagonisierbar vasokonstriktive Komponente. Eine Wirksamkeit der vasodilatativen Prostanoiden kann hierbei nur über einen Anti-Remodelling-Effekt erwartet werden

schen pulmonalen Hypertonieformen, welche sich je nach Krankheitsmechanismus über einen Zeitraum von Jahren entwickeln, von dem intensivmedizinischen Krankheitsbild der *akuten* pulmonalen Hypertonie mit oder ohne Rechtsherzdekompensation.

■ **Akute pulmonale Hypertonie.** Die akute pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch einen sprunghaften Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes mit völliger Ausschöpfung der funktionellen Reservekapazitäten des Gefäßbettes und klinischen Zeichen des dekompensierten Rechtsherzversagens. Sie kann auftreten:

- bei einer Embolisation der Lungenstrombahn durch Einschwemmung von thrombotischem oder nicht-thrombotischem Material.
- in Form einer akuten pulmonal-hypertensiven Krise bei vorbestehender chronischer pulmonaler Hyper-

tonie. Diese Komplikation wird bei plötzlichem Überschreiten eines kritischen Druck- bzw. Widerstandswertes in der Lungenstrombahn durch Infektionseignisse, Anstieg des HZV, Einschwemmung vasokonstriktiver Entzündungsmediatoren oder Mikroembolien beobachtet. Sie kann bei entsprechender Intervention in ein stabiles Stadium der chronischen pulmonalen Hypertonie rücküberführt werden.

- im Endstadium der chronischen pulmonalen Hypertonie mit irreversiblen Gefäßquerschnittsverlust durch eine Aktivierung der hypoxischen Vasokonstriktion bei schwerer Hypoxie.

■ **Chronische pulmonale Hypertonie.** Im Folgenden werden ausschließlich die verschiedenen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie systematisiert, wobei akute pulmonal-hypertensive Krisen als typische Komplikationen im Verlauf berücksichtigt werden. Die klassische Form der Einteilung in die primäre bzw. sekundäre pulmonale Hypertonie (primär stand für einen unbekanntem Auslöser der Gefäßumbauprozesse, sekundär für einen bekannten Auslöser) wird von den Autoren verlassen, da innerhalb der alten Gruppe der primären pulmonalen Hypertonie viele der Auslöser inzwischen identifiziert wurden. Die chronische pulmonale Hypertonie wird hier deshalb unterteilt nach pathologischen und klinischen Kriterien in die beiden Formen der pulmonalen Hypertonie bei primär vaskulärer Lungenerkrankung (Typ I) und die pulmonale Hypertonie mit sekundärer Einbeziehung der pulmonalen Zirkulation infolge verschiedener Grunderkrankungen (Typ II). Die klassische Form der primären pulmonalen Hypertonie ist nach dieser Einteilung nur eine kleine Unterform der pulmonalen Hypertonie bei primär vaskulärer Lungenerkrankung, bei der bislang weder eine genetische Prädisposition noch eine auslösende Begleiterkrankung auszumachen ist.

29.2

Pulmonale Hypertonie

bei primär vaskulärer Lungenerkrankung (Typ I)

In dieser Gruppe werden pulmonale Hypertonieformen zusammengefasst, bei denen aufgrund der klinischen und histologischen Befunde ein Pathomechanismus vermutet wird, der primär vom vaskulären Endothel, der Gefäßwand oder dem unmittelbar perivaskulären Gewebe seinen Ausgang nimmt (Übersicht 29-3, Abb. 29-12). Abhängig von der longitudinalen Verteilung dieser Gefäßveränderungen im Gefäßbett der Lunge wird innerhalb dieser Gruppe unterschieden zwischen den Hypertonieformen mit präkapillärem Gefäßumbau und den Hypertonieformen mit kapillärem oder postkapillärem Gefäßumbau (Abb. 29-13).

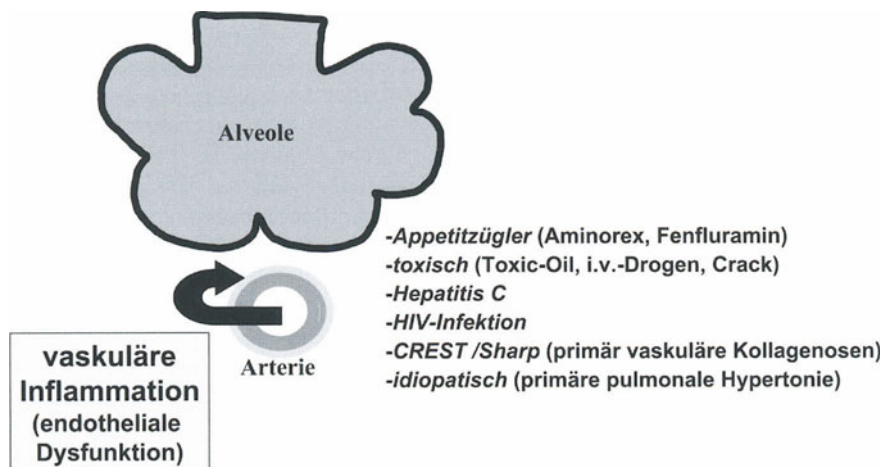


Abb. 29-12. Schema zur Definition der primär vaskulären Form der chronischen pulmonalen Hypertonie. Verschiedene pathogenetische Faktoren können entweder von luminal oder in der Gefäßwand eine pathologische Proliferationsreaktion der zellulären Gefäßkomponenten triggern. Nach einer gegenwärtigen Hypothese steht am Anfang der pathogenetischen Sequenz eine endotheliale Dysfunktion mit einer veränderten zellulären Expression der Enzymsysteme für vasoaktive Mediatoren sowie prokoagulatorische und adhäsionsfördernde endotheliale Oberflächenmoleküle.

Weiterhin kommt es zur Freisetzung von proliferationsinduzierenden Peptiden aus den aktivierten Endothelzellen. Die Induktion dieser Abläufe kann einerseits pharmakologisch (Appetitzügler), toxisch, infektiös (Hepatitis C, HIV-Infektion) oder aber autoimmunologisch (primär vaskuläre Kollagenosen) ausgelöst werden. Bei der idiopathischen Unterform ist ein pathogener Faktor bislang nicht identifiziert, hier wird die endotheliale Dysfunktion über einen noch unbekanntem Mechanismus gestartet

ÜBERSICHT 29-3

Formen der pulmonalen Hypertonie bei primär vaskulärer Lungenerkrankung (Typ I)

Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit präkapillärem Gefäßumbau

- Idiopathische (sporadische) Form – oder primär pulmonale Hypertonie (PPH)
- Familiäre Form der pulmonalen Hypertonie
- Pulmonale Hypertonie mit klinischer bzw. pathologischer Ähnlichkeit zur PPH aber mit ätiologisch relevanter Begleiterkrankung
 - Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Kollagenosen bzw. Vaskulitiden
 - Pulmonale Hypertonie bei HIV oder Hepatitis-C-Infektionen
 - Pulmonale Hypertonie bei portaler Hypertension und Leberzirrhose
- Diätetisch, medikamentös und toxisch ausgelöste pulmonale Hypertonie
 - Crotalaria-induzierte pulmonale Hypertonie
 - Appetitzüglerinduzierte pulmonale Hypertonie
 - „Toxic-oil“-Syndrom und pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit primär kapillärem oder postkapillärem Gefäßumbau

- Pulmonalkapilläre Hämangiomatose
- Lungenvenenobliteration („veno occlusive disease“)
- Kongenitale Pulmonalvenenstenose
- Pulmonalvenenstenose nach linksatrialer Hochfrequenzablation

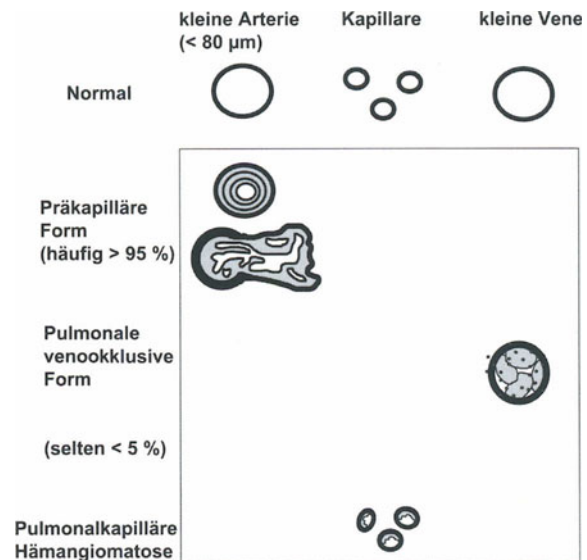


Abb. 29-13. Schematische Darstellung der longitudinalen Verteilung der Gefäßläsionen bei den 3 Unterformen der primär vaskulären pulmonalen Hypertonie. Die präkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie vom Typ I ist mit über 95% der Fälle die häufigste Variante. Pathohistologisches Charakteristikum sind die präkapillär lokalisierten Gefäßläsionen mit den typischen morphologischen Aspekten der konzentrischen Hypertrophie (oben) und der plexiformen Läsionen (unten). Bei der pulmonalen Venookklusion ist das Strömungshindernis in den postkapillären Venen lokalisiert, während bei der pulmonalkapillären Hämangiomatose der Gefäßwiderstand aufgrund von pathologischen Zellwucherungen im Kapillarbett erhöht ist

29.2.1 Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit präkapillärem Gefäßumbau

Idiopathische (sporadische) Form primäre pulmonale Hypertonie (PPH)

Aus der vorgenommenen Einteilung lassen sich die 4 Definitionskriterien der primären pulmonalen Hypertonie ableiten:

- Die Krankheit ist charakterisiert durch einen dauerhaft erhöhten Wert des pulmonal-arteriellen Druckes, über 20 mmHg in Ruhe und/oder mehr als 28 mmHg unter Anstrengung (chronische pulmonale Hypertonie).
- Die pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung beruht auf einer primären Erkrankung der Lungengefäße.
- Die Gefäßveränderungen finden sich im präkapillären Bereich der Lungenstrombahn (arterielle pulmonale Hypertonie).
- Es lässt sich trotz intensiven diagnostischen Aufwandes keine exogene Ursache (Intoxikation, Infektion, Diät), endogene Veranlagung (genetische Prädisposition) oder auslösende Begleiterkrankung ausmachen.

Inzidenz

Die primäre pulmonale Hypertonie ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1–2 Fällen auf 1 Mio. Menschen in der amerikanischen Bevölkerung. Allerdings ist das Interesse an dieser Erkrankung in den letzten Jahren außerordentlich angestiegen aufgrund der extrem schlechten Prognose gerade bei jungen Menschen. Die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung beträgt 2–3 Jahre. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Der Häufigkeitsgipfel in der Altersverteilung liegt für Frauen zwischen 20–30 Jahren und für Männer zwischen 30–40 Jahren. In den ersten 3 Monaten nach Entbindung ist das Erkrankungsrisiko auf das 1,7fache erhöht. Die primäre pulmonale Hypertonie gilt als Modellerkrankung der häufigeren pulmonalen Hypertonieformen, an der erstmals die Wirksamkeit neuer Therapiekonzepte mit verschiedenen Vasodilatoren bestätigt werden konnte.

Ätiologie

Nach der Definition ist die Ätiologie der primären pulmonalen Hypertonie unbekannt. Bei wenigen Patienten scheint die Erkrankung auf einer Persistenz der pränatalen Widerstandsverhältnisse der fetalen Zirkulation zu beruhen, mit einer auch nach der Geburt anhaltenden dauerhaften Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße. Vermutet wird, dass bei der primären pulmonalen Hypertonie der Erwachsenen ein bislang nicht identifizierter Auslöser existiert, der den abgeschalteten Mechanismus einer dauerhaften Vasokonstriktion („Memory-Effekt“) mit sekundärem Gefäßumbau und der Ausbil-

dung der charakteristischen plexiformen und konzentrischen Läsionen aktivieren kann. Der „Memory-Effekt“ wird nach dieser Hypothese bei den übrigen Formen der pulmonalen Hypertonie vom Typ I mit präkapillärem Gefäßumbau durch die bereits identifizierten Faktoren angestoßen. Unklar bleibt, über welchen molekularen Mechanismus die unterschiedlichsten Noxen (Appetitzügler, HIV-Virus, Hepatitis-C-Virus, „toxic oil“, Leberzirrhose) zu identischen Gefäßreaktionen führen können (Abb. 29-14). Als gemeinsame Endstrecke verschiedener Pathomechanismen kann demnach durch endogene oder exogene Faktoren infektiöser oder toxischer Natur in der Gefäßwand ein präformierter Mechanismus der Widerstandserhöhung initiiert werden, der letztlich in einen entkoppelten Gefäßumbau mündet.

Pathophysiologie und Pathohistologie

Drei Faktoren tragen in Kombination zur Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie bei:

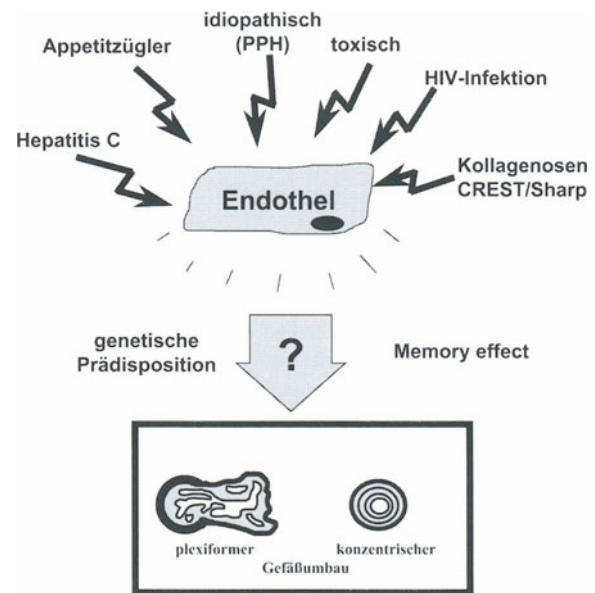


Abb. 29-14. „Memory-effect“-Hypothese. Nach Einwirkung verschiedener pharmakologischer, infektiöser, toxischer oder autoimmunologischer bzw. noch nicht identifizierter (idiopathisch) Faktoren kommt es in den präkapillären pulmonalen Endothelzellen zur Aktivierung eines präformierten Mechanismus mit einer Um-differenzierung der zellulären Grundausstattung. Gemeinsame pathogenetische Endstrecke ist zunächst die Freisetzung vasokonstriktiver Mediatoren mit einer am Anfang noch reversiblen pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung. Bei Fortbestehen der Einwirkung der pathogenetischen Faktoren erfolgt dann die zelluläre Umorganisation der subendothelialen Zellschichten mit den typischen Aspekten der konzentrischen und plexiformen Gefäßläsion. Zumindest der initiale Schritt einer hypoxieunabhängigen reversiblen Widerstandserhöhung erinnert an die pränatalen Bedingungen in der pulmonalen Zirkulation und könnte deshalb als Aktivierung eines im postpartalen Stadium abgeschalteten Vasoregulationsmechanismus interpretiert werden („memory effect“)

- Dauervasokonstriktion,
- Gefäßwandremodelling,
- In-situ-Thrombose.

Die pathogenetische Bedeutung der Vasokonstriktion wurde zuerst von Wood erkannt, der bei PPH-Patienten eine pulmonale Vasodilatation nach Infusion von Aetylcholin beobachtete. Wagen wies daraufhin, dass die früheste pathologische Veränderung bei der primären pulmonalen Hypertonie die Mediahypertrophie sei und interpretierte dies als Hinweis auf die Gegenwart eines Stimulus, der gleichzeitig Vasokonstriktion und -proliferation der glatten Gefäßmuskulatur bewirken kann.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurde später ein deutliches Ungleichgewicht zwischen dem Vasodilatator Prostazyklin und dem Vasokonstriktor Thromboxan zugunsten des letzteren nachgewiesen. Weiter ist eine massiv reduzierte Synthese des Vasodilatators NO bei gleichzeitig erhöhter Produktion des Vasokonstriktors Endothelin dokumentiert worden. Zusammenfassend ergeben diese Befunde das Bild einer endothelialen Dysfunktion mit einem Ungleichgewicht zugunsten vasokonstriktiver proliferativer und prokoagulatorischer Faktoren sowohl auf der Ebene der endothelialen Synthese (Enzymausstattung) als auch der Freisetzung (Abb. 29-15, 29-16). Vor diesem Hinter-

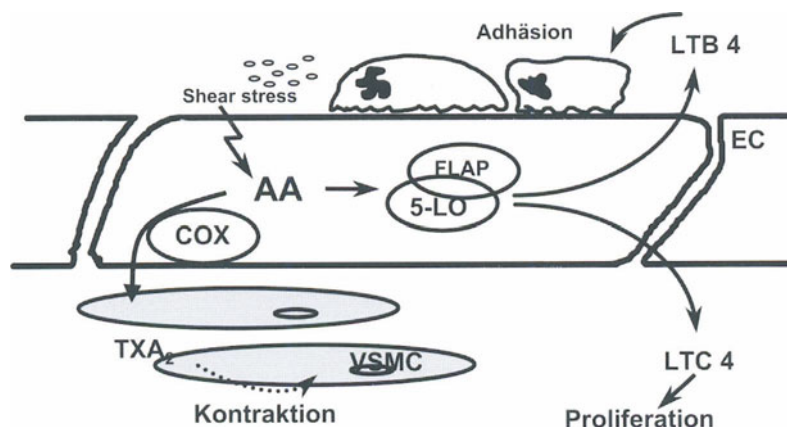


Abb. 29-15. Pathologische Modifikation des Arachidonsäuremetabolismus in vaskulären Endothelzellen bei chronischer pulmonaler Hypertonie. Ausgelöst durch den Flow-abhängigen Shear stress an der endothelialen Oberfläche kommt es zur Freisetzung von Arachidonsäure aus den membranständigen Phospholipiden. Das Substratangebot für die metabolisierenden Enzyme kann dabei durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens gesteigert werden. In den Endothelzellen von Patienten mit chronischer pulmonaler

Hypertonie wurde eine Überexpression der Thromboxansynthetase (COX) sowie der 5-Lipoxygenase (5-LO) und des 5-LO aktivierenden Proteins (FLAP) nachgewiesen. Demgegenüber ist die Prostazyklinsynthetase unterexprimiert. Die Konsequenz ist ein vasokonstriktives (TXA₂) und proliferatives (LTC 4) Mediatorenprofil der Endothelzellen sowie eine Zunahme der leukozytär endothelialen Interaktion, vermittelt durch das 5-Lipoxygenaseprodukt Leukotrien B4 (LTB 4)

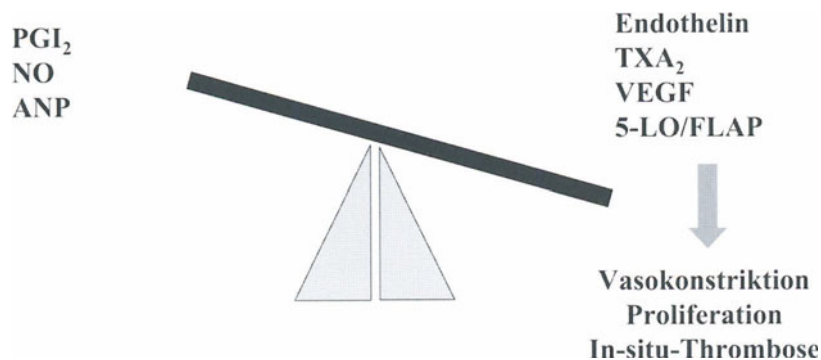


Abb. 29-16. Schematische Darstellung des Mediatorenungleichgewichtes bei chronischer pulmonaler Hypertonie. In der Gefäßwand von Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie wurde eine Unterexpression der Enzyme der beiden Vasodilatoren Prostazyklin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO) nachgewiesen. Auch die pathogenetische Relevanz einer Unterrepräsentation des atrial-natriuretischen Peptids (ANP) wird diskutiert. Parallel dazu kommt es zu einer Überexpression der inflammatorischen Mediatorenzyme [5-Lipoxygenase (5-LO); 5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein (FLAP)] sowie der Vasokonstriktoren Endothe-

lin und der Thromboxan-A₂-(TXA₂)-synthetisierenden Enzyme. Der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) als wesentlicher Mediator der Endothelzellproliferation wird ebenfalls in den vaskulären Läsionen der pulmonalen Hypertoniepatienten überexprimiert. Der Nettoeffekt dieser Gleichgewichtsverschiebung ist eine Vasokonstriktion, eine Proliferationsstimulation von zellulären Komponenten der Gefäßwand sowie eine In-situ-Thrombosierung auf den prothrombotisch veränderten Endothelzelloberflächen der luminalen Seite

grund wurde das Konzept der Substitution von NO und Prostazyklin in der Therapie der primären pulmonalen Hypertonie entwickelt. Unklar ist allerdings weiterhin, über welchen molekularen Mechanismus diese Fehlregulation getriggert wird.

Typische pathohistologische Befunde sind:

- Intimafibrose,
- Mediahypertrophie sowie
- konzentrische und plexiforme Läsionen in den präkapillären Arteriolen.

Weiterhin werden In-situ-Thrombosierungen beschrieben, die in den Gefäßen mit Durchmesser von unter 200 µm ablaufen. Diese Befunde treten bei der PPH zwar häufig in Erscheinung, sind aber keineswegs spezifisch für diese Form der pulmonalen Hypertonie.

Diagnostik

Bei der primären pulmonalen Hypertonie fehlen typischerweise klinische Zeichen in der Frühphase.

■ **Klinik.** Initiale Beschwerden beschränken sich meist auf eine leichte Ermüdbarkeit, Thoraxmissempfindungen sowie ein Leistungsverfall, welche bei den meist jungen Patienten oft als neurotische Empfindungsstörung fehlinterpretiert werden. Erst in fortgeschrittenen Stadien finden sich die klassischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz:

- Einflusstauung/gestaute Halsvenen,
- Hepatomegalie,
- Ruhedyspnoe,
- Ödeme in den abhängigen Körperpartien.

Es besteht eine Tachykardie, der 2. Herzton ist akzentuiert, ein rechtsventrikulärer 3. Herzton ist zu hören. In dieser Phase können auch synkopale Episoden auftreten. In seltenen Fällen kann eine extrem erweiterte pulmonale Arterie über die Kompression des linken N. recurrens eine Stimmbandparese mit Heiserkeit auslösen.

■ **Thoraxröntgen, EKG und Echokardiographie.** Erste Hinweise auf die Erkrankung sind zumeist Auffälligkeiten in der Thoraxröntgenaufnahme mit Rechtsherzverbreiterung und einer Erweiterung der zentralen Lungengefäße (Abb. 29-17) oder ein EKG mit Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie (Abb. 29-18), die sich echokardiographisch (Abb. 29-19) bestätigen lässt. Die Echokardiographie gewinnt für die Frühdiagnostik zunehmende Bedeutung, besonders in der Form der Stress-Echokardiographie unter körperlicher Belastung.

■ **Rechtsherzkatheter.** Die direkte Bestimmung der pulmonalen Zirkulationsparameter mit der Rechtsherz-

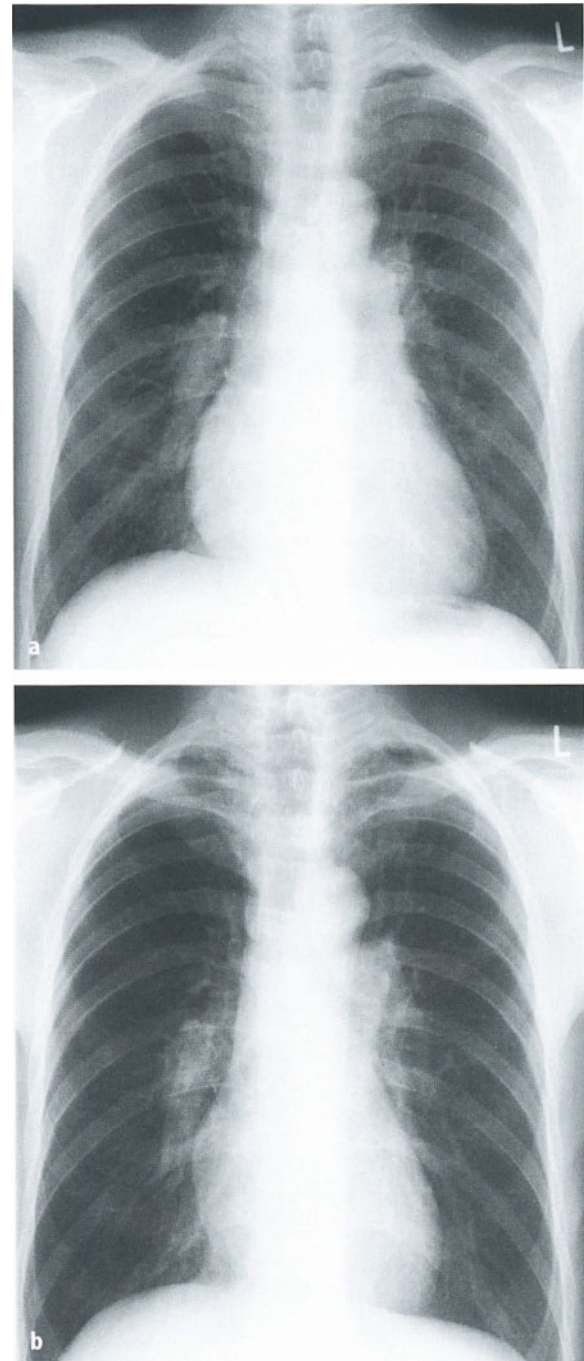


Abb. 29-17a,b. Typische Röntgenaufnahme bei primärer pulmonaler Hypertonie. Es handelt sich um einen 46-jährigen Patienten, der mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von 62 mmHg zur Aufnahme kam; a ausgeprägte Erweiterung der Herzsilhouette mit Prominenz der Pulmonalarterien; b zeigt denselben Patienten bei einer Nachuntersuchung ca. 12 Monate nach Einstellung auf eine inhalative Iloomedintherapie. Der positive Effekt dieser Therapie lässt sich radiologisch in der signifikanten Verkleinerung der Herzsilhouette dokumentieren

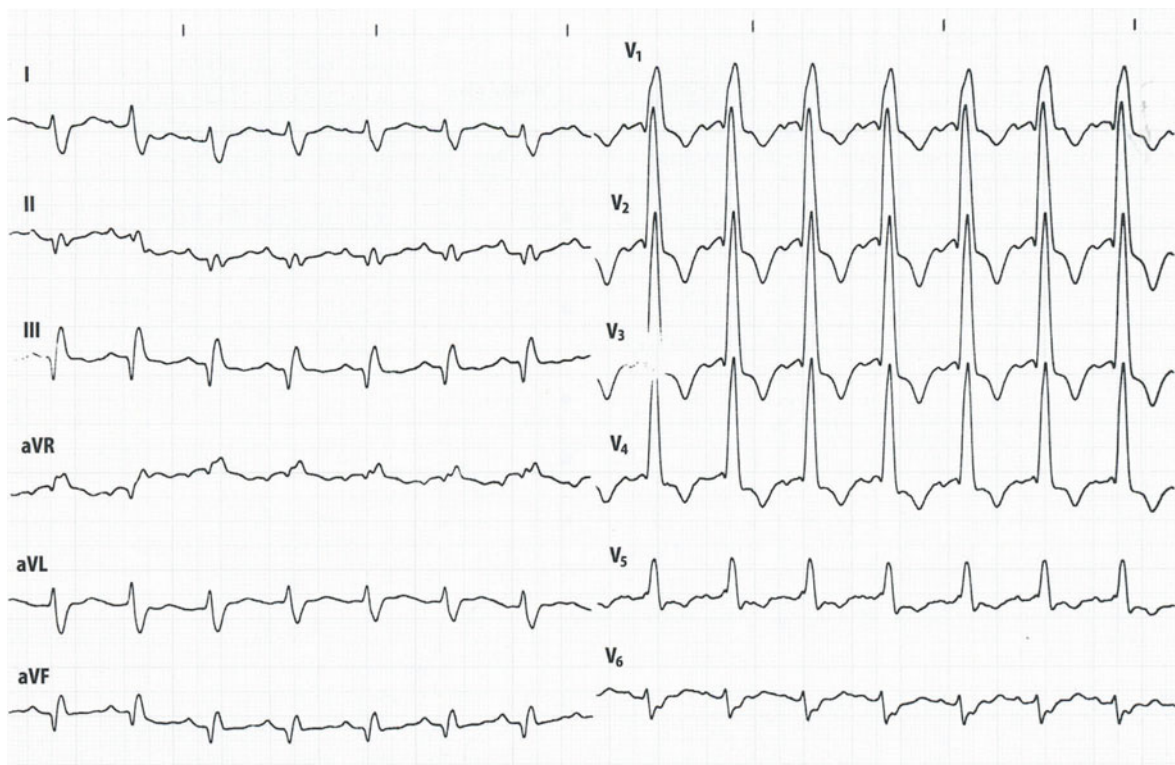


Abb. 29-18. EKG einer Patientin mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie (s. Fallbeispiel). Sichtbar sind Sinustachykardie, Rechtstyp, Rechtsschenkelblock, Rechtsherzhypertrophie über der Vorwand (V1–V4), S-Persistenz bis V6

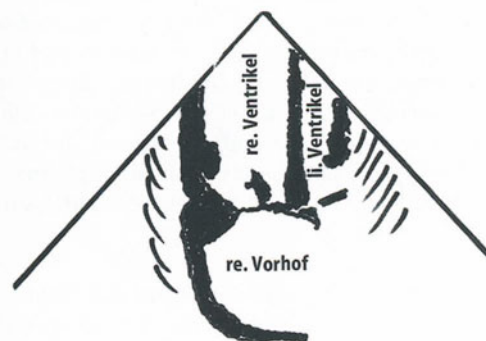
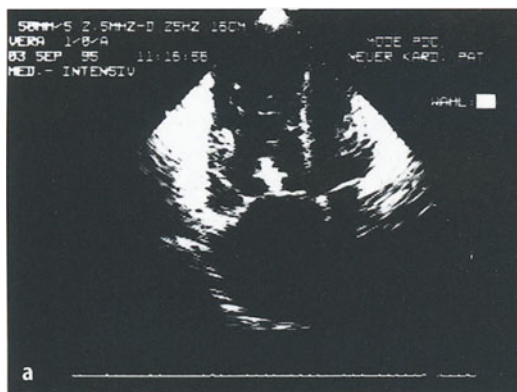


Abb. 29-19a,b. Echokardiographie gleicher Patientin wie in Abb. 29-18. Man erkennt die schwere rechtsventrikuläre Hypertrophie mit Dilatation des rechten Ventrikels und Vorhofes; a Vierkammerblick, b kurze Achse auf Höhe der Kapillarmuskeln

katheterisierung (Swan-Ganz-Katheter mit HZV-Bestimmung über die Farbstoff- oder Thermodilutionsmethode) ist das wesentliche diagnostische Kriterium. Bei allen Formen der arteriellen pulmonalen Hypertonie ist aufgrund der prädominierenden Beteiligung der präkapillären Gefäße ein erhöhter pulmonal-arterieller Mitteldruck bei normalen pulmonal-arteriellen Wedgedrücken zu messen. In der Frühphase findet sich nur ein vermehrter Druckanstieg unter körperlicher Belastung. Lange Zeit ist das Herzminutenvolumen normal oder nur leicht reduziert, erst bei der schweren primären pulmonalen Hypertonie steigt der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck und der mittlere rechte Vorhofdruck an. Typisch ist die α -Welle im rechten Vorhof infolge der kraftvollen atrialen Kontraktion, die zur Füllung des hypertrophierten rechten Ventrikels notwendig ist. Eine arterielle Hypoxämie tritt erst im Spätstadium auf. Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf eine periphere Zyanose durch einen Kombinationseffekt von reduziertem Herzminutenvolumen und peripherer Vasokonstriktion.

■ **Lungenfunktion.** Abnormitäten in den statischen und dynamischen Lungenvolumina finden sich mit Ausnahme einer leichten Einschränkung der Diffusionskapazität kaum.

■ **Spiroergometrie.** In der Spiroergometrie zeigt sich das typische Muster der veränderten kardialen Funktionsparameter mit reduzierter maximaler O_2 -Aufnahme, hoher Minutenventilation, niedriger anaerober Schwelle, mit reduziertem maximalen O_2 -Puls und erhöhten alveolar-arteriellen O_2 -Gradienten. Aufgrund der guten Korrelation zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke („six minute walk“) und der Schwere der pulmonalen Hypertonie kann diese nichtinvasive Maßnahme zum Monitoring von Therapieeffekten benutzt werden.

■ **Lungenszintigraphie.** Die Ergebnisse der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie sind typischerweise normal.

■ **Angiographie.** Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) und die pulmonal-arterielle Angiographie ist angebracht, wenn unter der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie kein eindeutiger Ausschluss einer chronischen thromboembolischen Erkrankung erfolgen kann.

■ **Serologie.** Vor Diagnose der primären pulmonalen Hypertonie steht der Ausschluss von Begleiterkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen. Hierzu sind serologische Untersuchungen notwendig.

Diagnosekriterien

Die Minimalcriteria zur Diagnosestellung einer primären pulmonalen Hypertonie sind zusammenfassend:

- pathologischer Rechtsherzkatheterbefund mit erhöhten pulmonal-arteriellen Druck- und Widerstandsverhältnissen,
- unauffälliger Rechtsherzkatheterbefund und unauffällige Echokardiographie im Hinblick auf kongenitale oder erworbene Herzerkrankungen,
- unauffällige Lungenfunktionstestung mit Ausnahme einer leichten Einschränkung der Diffusionskapazität,
- unauffällige Perfusionsszintigraphie bzw. -angiographie,
- Ausschluss von Gefäßerkrankungen im Rahmen von Kollagenosen,
- Ausschluss einer Leberzirrhose durch Oberbauchsonographie in Kombination mit Leberfunktionsüberprüfung (Quick, Cholinesterase etc.).

Klinisch ausgeschlossen werden müssen eine linksseitige Herzklappenerkrankung, eine linksventrikuläre myokardiale Dysfunktion, eine kongenitale Herzerkrankung sowie alle Atemwegserkrankungen, Atemregulationsstörungen, Bindegewebserkrankungen und chronisch-thromboembolische Krankheitsmechanismen, die als Pathomechanismus der pulmonalen Hypertonie in Frage kommen.

Familiäre Form der pulmonalen Hypertonie

Ätiologie und Inzidenz

Im Gegensatz zur sporadischen Form der präkapillären pulmonalen Hypertonie ist bei dieser Untergruppe als Auslöser der Erkrankung eine genetische Prädisposition mit eindeutiger familiärer Häufung nachgewiesen. Diese Krankheitsform galt lange als sehr selten, könnte jedoch nach neuesten Erkenntnissen in wesentlichem Prozentsatz zur primären pulmonalen Hypertonie beitragen.

Pathogenese

Als pathogenetischer Mechanismus wurde bei der familiären pulmonalen Hypertonie ein Defekt eines Genlokus auf dem Chromosom 2 in der Region q31–32 identifiziert. Jüngst wurde entdeckt, dass Gendefekte des „Bone Morphogenic Protein Receptor-2“ (BMPR-2) für einen wesentlichen Teil der familiären primären pulmonalen Hypertonie verantwortlich sind (PPH-1-Gen). Ein weiterer Gendefekt wird in der Nähe vermutet (PPH-2-Gen). Genetisches Screening wird in Zukunft für die pulmonale Hypertonie wesentliche Bedeutung erlangen.

Diagnose

Das klinische Bild, die Prognose und die histopathologischen Aspekte mit der Ausbildung von plexiformen und konzentrischen Läsionen in den präkapillären Arteriole unterscheiden sich nicht von der sporadischen Form der primären pulmonalen Hypertonie.

Pulmonale Hypertonie mit Ähnlichkeit zur PPH, aber mit ätiologisch relevanter Begleiterkrankung

Unter dieser Rubrik sind Formen der präkapillären pulmonalen Hypertonie zusammengefasst, bei denen Klinik, Prognose und Verlauf sowie die pathohistologischen Aspekte mit präkapillär lokalisiertem Gefäßumbau (mit plexiformen und konzentrischen Läsionen) dem Bild einer primären pulmonalen Hypertonie entsprechen. Im Unterschied zu dieser sporadischen Sonderform lässt sich jedoch bei allen im Folgenden dargestellten Formen der pulmonalen Hypertonie mit präkapillärem Gefäßumbau ein exogen-toxischer, infektiöser, medikamentöser oder inflammatorischer Mechanismus der Pathogenese identifizieren.

Vor der Aufklärung des auslösenden Mechanismus wurden diese Krankheitsformen der klinischen Form der primären pulmonalen Hypertonie zugeordnet.

Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Kollagenosen bzw. Vaskulitiden

Bei Kollagenosen können inflammatorische Prozesse einen primär vaskulären Ursprung haben und damit die Kriterien des Typ I der pulmonalen Hypertonie (primär vaskuläre Lungenerkrankung) erfüllen oder aber einen primär interstitiellen Ursprung haben bzw. von einer Alveolitis mit sekundärer Einbeziehung der pulmonalen Zirkulation (Typ II der pulmonalen Hypertonie) ausgehen. Beim größten Teil der Patienten, bei denen eine pulmonale Hypertonie in Kombination mit einer Kollagenose diagnostiziert wird, liegen interstitielle Lungenveränderungen vor, sodass ihre Zuteilung zu Typ II der pulmonalen Hypertonie mit sekundärer Gefäßbeteiligung erfolgt. Bei einem kleineren Teil der Kollagenosepatienten scheint die Entzündungsreaktion jedoch allein auf das präkapilläre Gefäßsystem beschränkt zu sein und interstitielle Lungenveränderungen fehlen völlig, während serologische Marker und extrapulmonale Organmanifestationen die Kollagenosekriterien erfüllen. Die letztgenannte Untergruppe wird dem Typ I der pulmonalen Hypertonie zugerechnet.

Hervorzuheben ist hier die systemische Sklerodermie und hier insbesondere das CREST-Syndrom, welches mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie einhergeht. Die Angaben über die Wahrscheinlichkeit einer vaskulären Krankheitsmanifestation reichen von 9–50% (s. auch Kap. 24–27).

Pulmonale Hypertonie bei HIV oder Hepatitis-C-Infektionen

Die Infektion mit dem „human immunodeficiency virus“ (HIV) sowie mit dem Hepatitis-C-Erreger ist bei etwa 0,5–2% der Patienten mit einer pulmonalen Gefäßkrankung verbunden. Nachgewiesen wird sie meist in Autopsiebefunden in Form einer obstruktiven plexogenen Arteriopathie mit Endothelzellproliferationen, Mediahypertrophie sowie der Ausbildung von konzentrischen und plexiformen Läsionen, wie sie auch für die primäre pulmonale Hypertonie kennzeichnend sind. Die Gefäßveränderungen können im progredienten Verlauf der Erkrankung zu einem klinisch relevanten Anstieg der Druck- und Widerstandsverhältnisse in der Lungenstrombahn führen. Bei klinischen Zeichen der Dyspnoe oder einer Kollapsneigung sowie anderen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz ist daher bei diesen Patientenkollektiven eine echokardiographisch und rechtsherzkatheterbasierte Diagnostik vorzunehmen. Die Existenz einer klinisch noch kompensierten pulmonalen Hypertonie kann bei einer Überlagerung durch Atemwegsinfektionen oder Infektionen des Lungenparenchyms eine pulmonal-hypertensive Krise auslösen mit akutem Rechtsherzversagen. In dieser Situation wird möglicherweise die vorbestehende Gefäßobstruktion durch eine hypoxiegetriggerte Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) sowie durch die lokale Freisetzung von vasokonstriktiven Mediatoren infolge der Entzündungsreaktion im Lungengewebe aggraviert. Eine spezifische Therapie der viral bedingten chronischen pulmonalen Hypertonie existiert nicht.

Pulmonale Hypertonie bei portaler Hypertension und Leberzirrhose

Das gelegentliche Auftreten einer präkapillären arteriellen Hypertonie in Assoziation mit einer portalen Hypertension bei Leberzirrhose hat die Hypothese aufgebracht, dass humorale Mediatoren an der Pathogenese des Krankheitsbildes beteiligt sind. Nach dieser Theorie hat die Leber eine Clearancefunktion für verschiedene vasokonstriktive und proliferative Faktoren, welche bei einer Funktionsbeeinträchtigung des Organs die Inaktivierungsmechanismen umgehen können und in die Lungenstrombahn eingeschwemmt werden. Letztlich ist der genaue Mechanismus aber nicht identifiziert. Koinzidenz von pulmonaler Hypertonie und portaler Hypertension wird mit 0,5–2% angegeben. Eine spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Leberzirrhose existiert nicht.

Diätetisch, medikamentös und toxisch ausgelöste pulmonale Hypertonie

Es gilt als erwiesen, dass oral aufgenommene Substanzen selektiv die pulmonale Zirkulation schädigen kön-

nen. Besonders gut untersucht sind die 3 folgenden Verursacher:

- Crotalaria,
- Appetitzügler (Typ Aminorex),
- „toxic oil“ (Epidemie durch chemisch aufbereitetes Olivenöl).

Darüber hinaus wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Inhalation von Kokain und anderen amphetaminverwandten Drogen und der Entstehung einer pulmonalen Hypertonie nachgewiesen. Nach Absetzen der kausalen Noxe kann der Krankheitsverlauf weiterhin entweder progredient verlaufen, sistieren oder es kann eine Rückbildung der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung eintreten.

Crotalaria-induzierte pulmonale Hypertonie

Die Crotalaria-induzierte pulmonale Hypertonie wird ausgelöst durch die Aufnahme von Bestandteilen einer einjährigen Pflanze mit dem Namen *Crotalaria spectabilis*, welche ursprünglich aus dem tropischen und subtropischen Raum stammt und in die Südstaaten Amerikas eingeführt wurde. *Crotalaria* ist, aufgrund des Gehaltes an Pyrolizidinalkaloiden, sowohl für Menschen als auch für Tiere toxisch. Das toxische Hauptprinzip beruht auf der Gegenwart des Pyrolizidinalkaloids Monocrotalin.

Die Aufnahme von *Crotalaria* mit der Nahrung führt sowohl bei Haustieren als auch bei Menschen zu schweren Schädigungen der Leber, der Lunge und des zentralen Nervensystems. In Westindien, wo die Vergiftung mit *Crotalaria spectabilis* endemisch auftritt, prädominiert in der eingeborenen Bevölkerung klinisch die Hepatotoxizität. Bei Ratten und Primaten (Makaka) manifestiert sich primär eine arterielle pulmonale Hypertonie mit konsekutivem Rechtsherzversagen.

■ **Pathogenese.** Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit dieses Krankheitsbildes mit einigen Formen der pulmonalen Hypertonie, wird die Substanz auch in experimentellen Systemen zur Untersuchung der Pathomechanismen dieser Gefäßerkrankungen eingesetzt. In Untersuchungen an Ratten konnte nachgewiesen werden, dass Monocrotalin nicht direkt auf die pulmonale Zirkulation einwirkt, sondern dass offensichtlich die hepatische Konversion zu dem Metaboliten Dehydromonocrotalin eine Voraussetzung für die pulmonale vaskuläre Toxizität ist. Die beobachteten Gefäßläsionen entsprechen solchen, die man bei einer schweren, lang anhaltenden Mitralstenose des Menschen beobachten kann: Mediahypotrophie, nekrotisierende Arterioliolitis und Proliferation von Mastzellen. Die Läsionen unterscheiden sich somit morphologisch von denen, die man bei der primären pulmonalen Hypertonie beobachtet, d.h., es werden weder plexiforme Läsionen noch eine Intimafibrose als typische Veränderungen registriert. Eine weitere Gefäßreaktion, die von *Crotalaria* ausgelöst

werden kann, ist die Okklusion von Pulmonalvenen und Venolen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen. Beim Menschen wurde diese Erkrankung nach dem medizinischen Genuss von Buschtee beobachtet, welcher von *Crotalaria retosa* prepariert wurde. Buschtee kann auch eine venookklusive Erkrankung der Leber hervorrufen.

Zusammenfassend ist die Crotalaria-assoziierte pulmonale Hypertonie eher bei Tieren oder bei tierexperimentellen Modellen der Lungengefäßerkrankungen relevant, während am Menschen, bis auf wenige Ausnahmen, die extrapulmonalen Organmanifestationen das klinische Bild dominieren. In den wenigen Berichten über die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie im Zusammenhang mit der Einnahme von Buschtee beim Menschen wird die pulmonal-venöse Okklusion für dieses Krankheitsbild verantwortlich gemacht. Im Gegensatz zur Crotalaria-Erkrankung bei anderen Säugetierarten handelt es sich hierbei im strengen Sinne also nicht um eine präkapilläre arterielle Hypertonie, sondern um eine postkapilläre Form (s. unten).

Appetitzüglerinduzierte pulmonale Hypertonie

■ **Aminorex.** Im November 1965 erfolgte die Einführung eines Appetitzüglers in Deutschland sowie in Österreich und der Schweiz. Hierbei handelte es sich um Aminorex (2-Amino-5-Phenyl-2-Oxazolin), einem chemisch dem Epinephrin ähnelnden Amphetamin. Der pharmakologische Wirkungsmechanismus dieser Substanzen wurde auf eine Freisetzung endogener Katecholaminspeicher und eine Hemmung der Serotoninaufnahme zurückgeführt. In den Jahren 1966–1968 wurde der Ausbruch einer präkapillären pulmonalen Hypertonieepidemie in diesen Ländern beobachtet, wobei die Inzidenz der pulmonalen Hypertonie auf über das 20fache gegenüber dem Zeitraum vor 1966 anstieg. Nachdem Aminorex 1968 vom Markt genommen wurde, kam die Epidemie zum Stillstand. Aufgrund dieser zeitlichen Koinzidenz galt der kausale Zusammenhang zwischen der Aminorex-Einnahme und der Krankheitsentstehung als erwiesen. Bei über 80% der Patienten mit pulmonaler Hypertonie ließ sich anamnestisch die Einnahme von Aminorex nachweisen, obgleich die Quantität in vielen Fällen minimal war. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten auch längere Einnahmezeiten von Aminorex unbehelligt überstanden, wurde eine genetische Prädisposition oder ein sensibilisierender Begleitfaktor bei der erkrankten Patientengruppe vermutet. Eine Korrelation des Erkrankungsrisikos mit dem Ausmaß des Übergewichtes ließ sich in diesem Zusammenhang nicht nachweisen. Alle Versuche, eine Aminorex-induzierte pulmonale Hypertonie am Tiermodell zu reproduzieren, scheiterten.

■ **Fenfluramin und Dexfenfluramin.** Auch bei den neueren Appetitzüglern aus der Gruppe der Serotonin-

aufnahmeinhibitoren (Fenfluramin und Dexfenfluramin) ließ sich in neueren Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer präkapillären pulmonalen Hypertonie nachweisen. Generell ist das Erkrankungsrisiko 6,3fach erhöht, auch bei Einnahme kleinerer Mengen dieser Substanzen. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollkollektiven steigt das Risiko auf das über 20fache an, wenn die Behandlungsdauer über 3 Monate fortgesetzt wird. Die Wiedereinführung dieser von Aminorex abgeleiteten Substanzen war begleitet von einer Diskussion der Frage, ob es ethisch zu vertreten sei, das relativ geringe Risiko der Auslösung einer pulmonalen Hypertonie mit den positiven Gesundheitseffekten in dem großen Kollektiv der sonst therapierefraktär adipösen Patienten zu relativieren. Die Schwere der Erkrankung und die schlechte Überlebensprognose, gerade bei jüngeren Patientinnen, hat in der Folgezeit wesentlich die Entwicklung anderer Antibiotika aus der Gruppe der Resorptions- und Digestionsinhibitoren vorangetrieben. Interessanterweise ist die durch Appetitzügler induzierte pulmonale Hypertonie in vielen Fällen reversibel, insbesondere wenn sie bekannt wird, bevor die pulmonal-arteriellen Drücke systemische Werte erreichen.

■ **Pathogenese.** Pathologisch ließ sich keine Ähnlichkeit der Aminorex-induzierten pulmonalen vaskulären Läsionen mit den Gefäßeffekten des Monocrotalins nachweisen. Im Gegensatz zu den Pyrolizidinalkaloiden ähnelte die Aminorex-induzierte pulmonale Hypertonie dem pathohistologischen Bild der primären pulmonalen Hypertonie einschließlich der Ausbildung von plexiformen Läsionen, konzentrischen Läsionen und einer Intimafibrosierung.

Der molekulare Pathomechanismus der Erkrankung ist letztlich nicht identifiziert worden. Es werden mehrere Hypothesen bearbeitet:

- **Serotoninhypothese:** Die meisten, aber nicht alle Patienten mit einer durch Anorexika induzierten pulmonalen Hypertonie zeigen erhöhte Serumserotoninspiegel. Da Serotonin gleichzeitig ein pulmonaler Vasokonstriktor und Wachstumsfaktor für Endothelzellen und vaskuläre glatte Muskeln ist, wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Serotoninerhöhung und der Gefäßreaktion vermutet. Gegen die Serotoninhypothese spricht, dass bei Karzinoidepatienten, bei denen stark erhöhte Plasmaserotoninspiegel typischerweise beobachtet werden, keine Häufung der pulmonalen Hypertonie auftritt. Interessanterweise werden jedoch erhöhte Serotoninspiegel auch bei Aminorex-unabhängigen Formen der präkapillären pulmonalen Hypertonie beobachtet. Diese Spiegel persistieren auch nach einer erfolgreichen Lungentransplantation unter Bedingungen der normalisierten pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnisse.

Kaliumkanalhypothese: In neueren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass die Appetitzügler Dexfenfluramin und Fluoxetin in der Lage sind, die Funktion von spannungsoperierten Kaliumkanälen in pulmonalen Widerstandsgefäßen zu inhibieren. Über die damit verbundene Depolarisation der Muskelzellen kommt es zu einer Anreicherung des zytosmatischen Kalziumgehaltes und damit zu einer Kontraktionsreaktion der Muskelzellen. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Dexfenfluramin auch in der Lage ist, den Phänotyp der Zellen, im Sinne einer veränderten Expression der α -Kette des spannungsoperierten Kaliumkanals, zu verändern. Vor diesem Hintergrund wurde die Kaliumkanalhypothese als Pathomechanismus der durch Anorektika getriggerten pulmonalen Hypertonie entwickelt. Im Widerspruch zu dieser Vorstellung steht die Tatsache, dass auch die hypoxische Vasokonstriktion an verschiedenen Tiermodellen durch eine Inhibition von Kaliumkanälen vermittelt zu sein scheint, ohne dass aber bei chronischer alveolärer Hypoxie die typischen plexiformen und konzentrischen Läsionen das histologische Bild prägen, wie es bei der anorektika-induzierten pulmonalen Hypertonie beobachtet werden kann. Die pathogenetische Relevanz des Anorektikaeffekts auf die muskulären Kaliumkanäle ist also weiterhin unklar.

- **Therapie.** Sie besteht in der sofortigen Absetzung des kausalen Agens. Bei persistierender oder progredienter pulmonaler Hypertonie gelten die Therapierichtlinien der primären pulmonalen Hypertonie.

Toxic-oil-Syndrom und pulmonale Hypertonie

Als weiteres spektakuläres Beispiel für eine exogen ausgelöste Form der präkapillären pulmonalen Hypertonie durch orale Aufnahme auch von kleinsten Mengen toxischer Substanzen, gilt das sog. Toxic-oil-Syndrom. Im Mai und Juni 1981 kam es in Spanien durch den Verkauf eines chemisch gepanschten Pseudo-Olivenöls zu einer ungewöhnlichen Epidemie von Fällen eines nichtkardiogenen Lungenödems. 20.000 Patienten waren betroffen, von denen ungefähr 375 in den ersten Monaten verstarben. Die chemischen Ingredienzen des toxischen Olivenöls konnten bislang nicht identifiziert werden, zumal von den verdächtigten Ölproduzenten weder reproduzierbare Rezepte, noch verlässliche Untersuchungsproben verfügbar waren. Von den Patienten, die das akute Krankheitsstadium überstanden hatten, wurde etwa jeder 10. von einem chronischen Krankheitsverlauf betroffen.

- **Klinik und Pathogenese.** Es konnten insgesamt 3 Krankheitsstadien definiert werden:

- frühes Krankheitsstadium innerhalb der ersten 6 Monate,

- Zwischenstadium (6 Monate bis 2 Jahre),
- chronisches Krankheitsstadium.

Pathogenetisch lag dem klinischen Syndrom eine schwere Endothelschädigung zugrunde mit Beeinträchtigung verschiedener Organsysteme und Funktionsstörungen der Leber, der Haut, des Nervensystems, des Immunsystems, der Muskulatur und der Lunge.

In den ersten 3–4 Monaten nach der Einnahme des toxischen Öls kam es zur Ausbildung von nonkardiogenen Lungenödem und Pleuraergüssen, typisch war eine ausgeprägte Eosinophilie. Auch pulmonal-arterielle Druckerhöhungen kamen vor, waren jedoch spontan reversibel. Die Patienten erholten sich innerhalb von 6 Monaten.

Nach den ersten 6 Monaten traten thromboembolische Phänomene auf, die neben viszerale Organen und der Milz auch die Lunge betrafen. Ein Gewichtsverlust und eine periphere neuromuskuläre Dystrophie waren typisch. Auch in diesem Stadium wurde das klinische Bild nicht von einer pulmonalen Hypertonie dominiert.

Erst in der chronischen Phase, insbesondere 4–5 Jahre nach dem Ölkonsum, entwickelte sich eine pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale. Die vaskulären Läsionen in der Lungenstrombahn waren charakterisiert durch eine Intimafibrose und Proliferationen in den präkapillären Gefäßen, begleitet vom Auftreten organisierter pulmonaler Thromboembolien. Auch plexiforme Läsionen wurden beobachtet. Die pulmonale Hypertonie war refraktär gegenüber einer systemischen Beeinflussung mit Vasodilatoren. Vor allem die Koexistenz der Intimafibrose und Embolisierung (wahrscheinlich In-situ-Thrombosierung) spricht für eine ausgeprägte Endothelzellschädigung als Auslöser der Erkrankung.

■ **Therapie.** Eine spezifische Therapie des Toxic-oil-Syndroms im chronischen Verlauf existiert nicht. Betont werden muss, dass auch im chronischen Verlauf eine spontane Reversibilität der Lungengefäßerkrankung beobachtet wurde.

29.2.2

Pulmonale Hypertonie vom Typ I mit primär kapillärem oder postkapillärem Gefäßumbau

Pulmonalkapilläre Hämangiomatose

Diese Erkrankung ist extrem selten und kann in Klinik und Verlauf der primären pulmonalen Hypertonie völlig ähneln. Die Okklusion des pulmonalen Strombettes kommt durch eine proliferative Gefäßwandveränderung im Kapillarbett der Lunge zustande. Aufgrund der Lokalisation der Gefäßveränderungen im nichtmuskularen Teil der Zirkulation sind vasodilative Be-

handlungsmaßnahmen erfolglos. Die Diagnose kommt ausschließlich durch die Histologie in Biopsaten oder Autopsien zustande. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt, eine spezifische Therapie besteht nicht.

Lungenvenenobliteration („veno occlusive disease“)

Epidemiologie

Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, bei der bislang nur 100 sichere Diagnosen berichtet wurden. Die meisten Diagnosen ergaben sich als Autopsiebefund, wobei sowohl Erwachsene als auch Kinder beiderlei Geschlechtes in einem Alter von 11 Tagen bis zu 60 Jahren betroffen waren.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt und der pathohistologische Befund ist variabel. Typisch ist der Befall sowohl der Lungenvenen als auch der Venolen mit einer Kombination aus inflammatorischen und thrombotischen Prozessen. Viele der Gefäße sind völlig durch eine Intimafibrose verlegt. Auch die präkapillären Gefäße zeigen ähnliche Veränderungen, die allerdings weniger stark ausgeprägt sind.

Obgleich eine In-situ-Thrombosierung als initialer Mechanismus in den Venolen postuliert wurde, gilt dieser Pathomechanismus noch nicht als gesichert. Nach der gegenwärtigen Vorstellung kommt der Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes nicht allein durch einen passiven Rückstau, sondern auch durch eine überlagernde präkapilläre Vasokonstriktion zustande. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese kann die Behandlung mit Vasodilatoren über eine Zunahme des kapillären Filtrationsdruckes zu einer verstärkten Extravasation von Flüssigkeit führen.

Klinik und Differentialdiagnose

Das klinische Bild ist ähnlich dem der primären pulmonalen Hypertonie. Zur Abgrenzung der beiden Differentialdiagnosen dienen die folgenden Kriterien:

- Auf der Röntgenthoraxaufnahme fehlen bei der Lungenvenenobliteration die für die PPH typischen Kalibersprünge zwischen den erweiterten zentralen Pulmonalarterien und der Gefäßperipherie.
- Im Unterschied zur PPH lässt sich bei der Lungenvenenobliteration im typischen Fall eine pulmonale Stauung bis hin zur interstitiellen Ödembildung nachweisen. Dieser Befund zeigt sich auch typischerweise im HR-CT.
- Es kommt zu einer Erhöhung des kapillären Filtrationsdruckes aufgrund eines erhöhten postkapillären Widerstandes.
- Das Echokardiogramm zeigt typischerweise nicht die Zeichen einer Rechtsherzüberlastung.

Als wesentliches Diagnosekriterium ist nach pathophysiologischem Verständnis ein erhöhter pulmonal-arterieller Wedgedruck (Kapillarverschlussdruck gemessen mit dem Rechtsherzkatheter) bei normalen linksatrialen Drücken zu erwarten. Allerdings bestehen erhebliche Schwierigkeiten bei dieser Erkrankung den pulmonal-arteriellen Wedgedruck zu messen. Die Ursache für dieses Phänomen ist bislang noch nicht geklärt. Es wird diskutiert, dass bei den meisten Messversuchen entweder der Druck in kommunizierenden Lungenvenen, in denen der Blutfluss zum Stillstand gekommen ist, oder aber auch der linksatriale Druck gemessen wird. Bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie durch Lungenvenenobliterationen ist daher die Wedgedruckmessung mit dem Rechtsherzkatheter in mehreren Positionen durchzuführen. Die Abschätzung des linksatrialen Druckes erfolgt echokardiographisch über den Ausschluss einer Mittelklappenerkrankung bzw. einer Störung der linksventrikulären Pumpfunktion. Die exakte Dokumentation des linksatrialen Druckes erfordert die Rechtsherzkatheterisierung mit transseptaler Punktion des linken Vorhofs.

Spezielle Therapie

Basierend auf der Hypothese einer In-situ-Thrombosierung als pathogenetischem Primäreignis erfolgt die Behandlung bislang mit Antikoagulanzen, Plättchenaggregationshemmern oder immunsuppressiven Therapiemaßnahmen, ohne dass bislang gesicherte Therapiestudien vorliegen.

Kongenitale Pulmonalvenenstenose

Dieses Krankheitsbild ist charakterisiert durch die Klinik der postkapillären pulmonalen Hypertonie. Die Diagnose erfolgt nach den oben erwähnten Kriterien der Lungenvenenobliteration sowie angiographisch. Die Therapie besteht in einer chirurgischen Reduktion des Strömungshindernisses.

Pulmonalvenenstenose nach linksatrialer Hochfrequenzablation

Bei Patienten mit einem therapierefraktären Vorhofflimmern besteht die Möglichkeit durch Hochfrequenzablation unter Einsatz eines elektrischen Herzkatheters die pathologische Erregungsausbreitung zu unterbinden. Eine Prädispositionsstelle für die Entstehung von Vorhofflimmern befindet sich im Bereich der Lungenveneneinmündung in den linken Vorhof. Bei Hochfrequenzablationen in diesem Bereich besteht die Gefahr einer narbigen Kontraktur des geschädigten Gewebes mit konsekutiver Einengung der Lungenvenenostien. Klinische Konsequenz ist das Krankheitsbild der chronischen postkapillären pulmonalen Hypertonie mit Erhöhung des pulmonalkapillären Filtrationsdruckes und

Stauungszeichen. Die Diagnose erfolgt nach den oben erwähnten Kriterien der Lungenvenenobliteration, angiographisch und mithilfe der Anamneseerhebung. Als erfolgreiche therapeutische Strategie wurde in Einzelfällen die Katheterdilatation der Engstellen mittels des Rechtsherzkatheters nach transseptaler Punktion des linken Vorhofes beschrieben.

29.3 Pulmonale Hypertonie Typ II

Definition

Beim Typ II handelt es sich um eine pulmonale Hypertonie mit sekundärer Einbeziehung der Lungengefäße bei Existenz einer Grunderkrankung außerhalb der Pulmonalgefäße.

ÜBERSICHT 29-4

Formen der pulmonalen Hypertonie vom Typ II

- Pulmonale Hypertonie bei primärer Herzerkrankung (kardiogene pulmonale Hypertonie)
- Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen (fibrosierenden) Lungenerkrankungen (Kap. 23–27)
- Pulmonale Hypertonie bei chronischer alveolärer Hypoventilation
 - Pulmonale Hypertonie bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (Kap. 14)
 - Pulmonale Hypertonie bei Aufenthalt in großen Höhen (Kap. 11)
 - Pulmonale Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation durch extrapulmonale Erkrankungen
- Pulmonale Hypertonie bei chronisch-rezidivierender Lungenembolie

Ätiologie

In der Kategorie der sekundären pulmonalen Hypertonie sind verschiedenste Formen der chronischen pulmonalen Hypertonie zusammengefasst, deren einzige Gemeinsamkeit die Existenz einer Grunderkrankung ist (Abb. 29-20), welche sich primär extrapulmonal, pulmonal-parenchymatös oder in den Atemwegen manifestiert und welche das Gefäßbett der Lunge erst sekundär mit einbezieht (Abb. 29-21). Im einzelnen existieren 6 ätiologische Grundprinzipien, die bei den einzelnen Krankheitsbildern oft in Kombination vorliegen:

- Anstieg des pulmonal-venösen Druckes,
- Gefäßwandumbau durch Hyperzirkulation,
- Gefäßobstruktion durch thrombotisches Material,
- Obliteration der Lungenstrombahn durch interstitielle Fibrosierung oder Übergriff der inflammatorischen Prozesse auf die Gefäßwand,
- Vasokonstriktion durch Daueraktivierung des Euler-Liljestrand-Mechanismus,
- Rarifizierung der Lungenstrombahn.

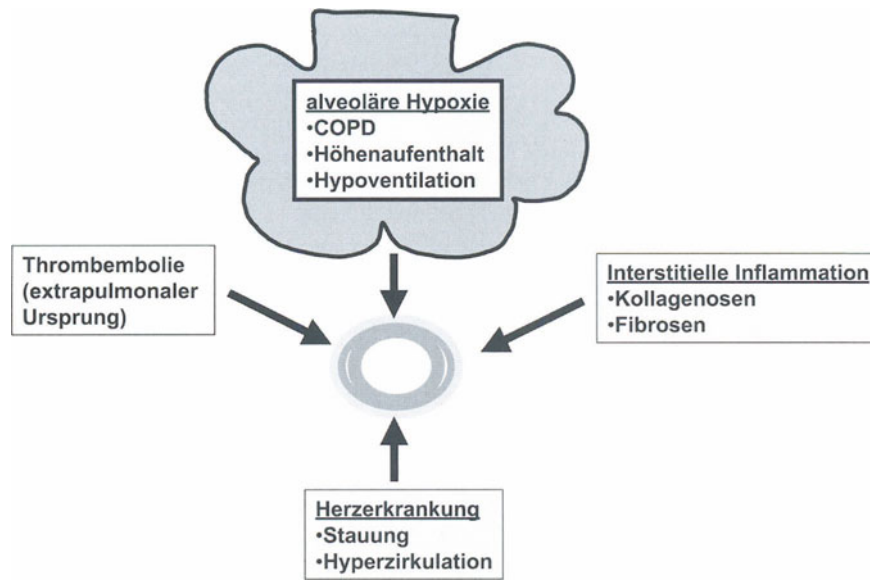


Abb. 29-20. Schema zur Definition der sekundären pulmonalen Hypertonie. Die pathologische Proliferationsreaktion, die zum Umbau der Lungengefäße führt, wird von Krankheitsmechanismen getriggert, die sich primär außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes manifestieren. Der Pathomechanismus kann dabei vom pulmonalen Interstitium (Kollagenosen, Fibrosen) oder aus dem alveolären Kompartiment heraus (COPD, Hypoventilation, alveo-

läre Hypoxie bei Höhengraufenthalt) seinen Ausgang nehmen. Andere Formen der sekundären pulmonalen Hypertonie beruhen auf extrapulmonalen Ursachen wie peripheren Thrombosen mit sekundärer Embolisation der Lungenstrombahn oder einem Herzvitium bzw. einer linksventrikulären Insuffizienz mit sekundärer Schädigung der Lungenstrombahn durch Hyperzirkulation („high flow injury“) bzw. Stauung

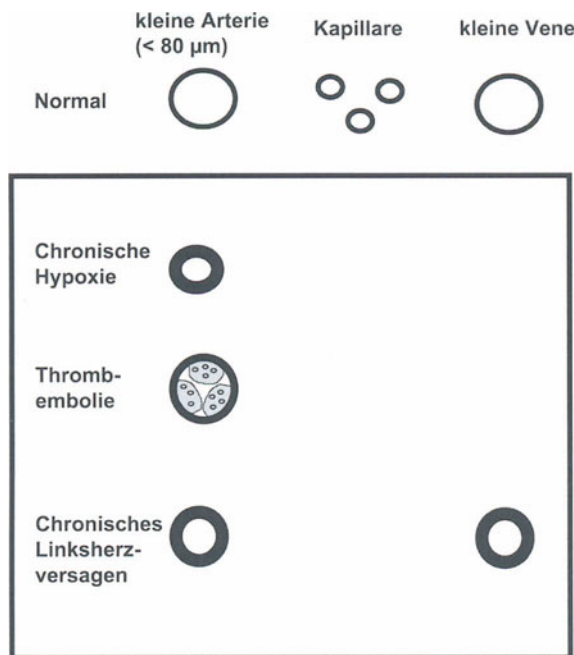


Abb. 29-21. Schematische Darstellung der longitudinalen Verteilung der Gefäßläsionen bei den Unterformen der sekundären pulmonalen Hypertonie. Pathohistologisches Charakteristikum der sekundären pulmonalen Hypertonie infolge chronischer alveolärer Hypoxie ist das Gefäßwandremodelling in den präkapillären Widerstandsgefäßen. Die Phänomene der De-novo-Muskularisation, der Intimaproliferation und der Mediahypertrophie führen zu einer Querschnittsverengung in den kleineren Arterien, die nur noch partiell durch Vasodilatoren antagonisiert werden kann. Bei der thrombembolischen Obliteration der Lungenstrombahn sind im Rahmen der chronisch-persistierenden Makroembolie bzw. der chronisch-rezidivierenden Mikroembolie die wandadhärenten, organisierten Thromben in den präkapillären Widerstandsgefäßen das morphologische Charakteristikum. Bei der sekundären pulmonalen Hypertonie infolge eines chronischen Linksherzversagens sind die widerstandserhöhenden Gefäßumbauprozesse sowohl in den präkapillären Arterien als auch in den postkapillären Venolen nachzuweisen

29.3.1

Pulmonale Hypertonie bei primärer Herzerkrankung (kardiogene pulmonale Hypertonie)**Pathogenese**

Kardiale Funktionsstörungen können grundsätzlich über 2 Mechanismen die pulmonale Zirkulation in Mitleidenschaft ziehen (Abb. 29-22):

- über eine pulmonal-venöse Stauung durch kongenitale oder erworbene Vitien, insbesondere der Mitralklappen, sowie über ein chronisches myokardiales Linksherzversagen;
- über eine Traumatisierung der Lungenstrombahn durch Hyperzirkulation im Sinne eines „high flow injury“ beim Vorhofseptumdefekt oder einem Ventrikelseptumdefekt.

■ **Pulmonal-venöse Stauung.** In der Frühphase der Krankheitsentwicklung können die initialen Mechanismen aus dem pathohistologischen Befund abgeleitet werden: Intimaveränderungen dominieren das Bild bei einem starken Links-rechts-Shunt im Gegensatz zu den pathologischen Mediaveränderungen, die bei Einwirkung von hohen Druckwerten durch pulmonal-venösen

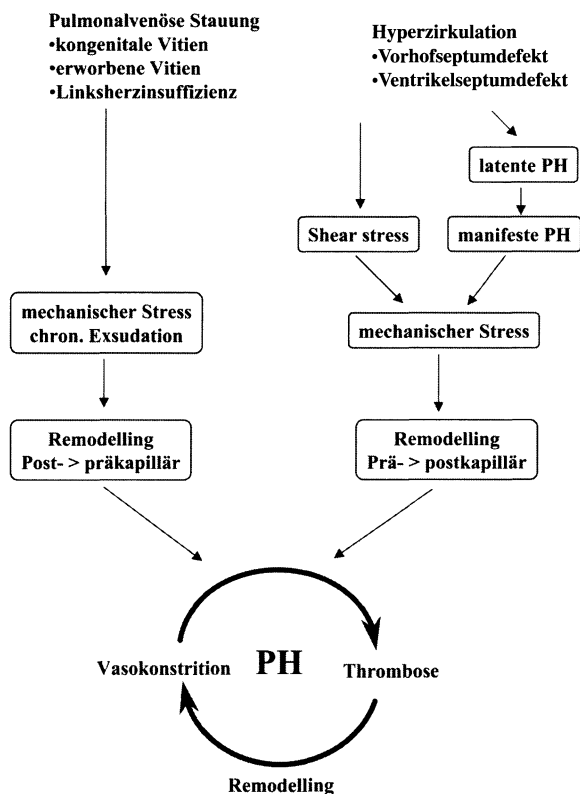


Abb. 29-22. Kardiogene pulmonale Hypertonie (PH) bei pulmonal-venösem Stau und Hyperzirkulation. Die Hyperzirkulation führt über 2 verschiedene Mechanismen zur mechanischen Läsion (s. Text)

Rückstau zu beobachten sind. Im weiteren Krankheitsverlauf werden diese Unterschiede allerdings durch eine Überlagerung mit Sekundäreffekten wie einer In-situ-Thrombose und perivaskulärer Fibrosierung aufgehoben. Neben den strukturellen Veränderungen der Gefäßwände spielen aber auch vasokonstriktive Mechanismen eine von Fall zu Fall variable Rolle. Während die vasokonstriktiven Komponenten der Gefäßquerschnittsverengung durch pharmakologische Intervention potentiell antagonisierbar sind (Testung pulmonaler Vasodilatoren), ist bislang unklar, ob auch die Effekte des chronischen vaskulären Remodelling durch spezifische Maßnahmen günstig beeinflusst werden können (z. B. Endothelin-I-Rezeptor-Antagonist). Für eine potentielle Reversibilität, auch der durch Zellproliferation bedingten Gefäßwandveränderungen, spricht die Beobachtung, dass bei einigen Patienten 1–2 Jahre nach chirurgischer Behandlung einer Mitralklappenstenose der pulmonal-arterielle Widerstand in den Normbereich abfiel.

Welche Mechanismen stehen im Einzelnen hinter dem vaskulären Remodelling bei der kardiogenen pulmonalen Hypertonie? Wie Untersuchungen mit isolierten Endothelzell-Monolayern gezeigt haben, ist eine zyklische Dehnung in der Lage die Produktion von Endothelin und Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1) zu erhöhen. Das Endothelin ist gleichzeitig ein Vasokonstriktor und ein potentes Mitogen mit proliferationssteigernden Effekten auf Gefäßmuskelzellen. Der Anstieg von PAI-1 könnte die Neigung zur lokalen Thrombosebildung erklären. Interessant ist auch die Beobachtung, dass bei der kardiogen bedingten pulmonalen Hypertonie das Gleichgewicht von vasodilatativen antithrombotischen Prostanoiden (Prostazyklin) zu vasokonstriktiven Prostanoiden (Thromboxan) verschoben ist. Dies sind die bislang identifizierten molekularen Effektoren, denen eine Beteiligung am Pathomechanismus der kardiogenen pulmonalen Hypertonie durch pulmonal-venösen Rückstau zugeschrieben wird.

■ **Hyperzirkulationsschaden der Lungenstrombahn.** Weniger klar ist die Situation beim „Rezirkulationsherzen“ ohne primäre Druckbelastung durch linkskardiale Einflusstauung (z. B. Vorhofseptumdefekt oder Ventrikelseptumdefekt). Der Krankheitsverlauf mündet teilweise in eine schwere pulmonale Hypertonie; jedoch bleibt bei einem Teil der Patienten bis zum Lebensende der pulmonal-vaskuläre Widerstand unbeeinflusst. Diese Beobachtung spricht dafür, dass neben dem auslösenden Faktor ein prädisponierender Faktor Voraussetzung für die Entwicklung der Gefäßerkrankung ist. Pathophysiologisch treten beim Rezirkulationstest durch die erhöhte Fließgeschwindigkeit verstärkte Scherkräfte („shear stress“) am Endothel der Lungengefäße auf. Dadurch werden Umbauvorgänge der Intima induziert, die zu einem High flow injury führen können. Die Folge ei-

nes chronischen Hyperzirkulationsschadens der Strombahn fällt klinisch meist zunächst unter körperlicher Belastung auf: Da die noch vorhandene funktionelle Reserve zur Querschnittserweiterung des Gefäßbettes durch die Hyperzirkulation bereits in Ruhe ausgeschöpft ist, kann unter körperlicher Belastung früh ein kritischer Grenzwert überschritten werden. Bei anhaltender Erhöhung der pulmonal-arteriellen Druckwerte werden zusätzlich zum High flow injury die Mechanismen des chronischen vaskulären Remodelling aktiviert mit einer Akzeleration der pulmonalen Widerstandserhöhung.

Klinik

Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit von der primären kardialen Funktionsstörung. Beim pulmonalvenösen Rückstau durch Mitralvitium oder bei chronischer Linksherzinsuffizienz dominieren zunächst die Zeichen der Lungenstauung mit Zunahme der Atemarbeit („stiff lung“), stauungsbedingte Zunahme des Atemwegswiderstandes und abnehmende Belastungstoleranz. Die Oxygenierung des arteriellen Blutes ist unter Ruhebedingungen normal, die Lungenfunktions-testung zeigt allerdings eine Einschränkung der Diffusionskapazität in Folge einer Verdickung der alveolar-kapillären Barriere durch die chronische Ödembildung mit interstitieller Fibrosierung. Die hämodynamischen Effekte der sekundären Lungengefäßbeteiligung stehen zunächst nicht im Vordergrund und erfüllen allenfalls die Kriterien der latenten pulmonalen Hypertonie. Ein pathologischer Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes lässt sich in dieser Phase nur unter Belastung nachweisen, begleitet zumeist von einem signifikanten Abfall des p_{aO_2} . Im weiteren Verlauf werden die Zeichen des chronischen Cor pulmonale sichtbar mit Hepatomegalie und peripherer Ödembildung. In dieser Phase ist eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes meist in Ruhe nachweisbar.

Therapie

Die Therapie der kardiogenen pulmonalen Hypertonie besteht neben den allgemeinen Prinzipien vor allem in der Behandlung der Grunderkrankung. Bei der Variante mit begleitender linksventrikulärer Insuffizienz kommen Diuretika und „Angiotensin-converting-enzyme“- (ACE-)Inhibitoren in Betracht. Der Stellenwert von Digitalispräparaten ist umstritten, zumal das Risiko einer bedrohlichen Arrhythmie, insbesondere bei intermittierenden Episoden einer Hypoxämie, überproportional ansteigen kann. Der Einsatz von pulmonalen Vasodilatoren hat sich ebenso wie die Infusionen von Prosta-zuklin in Langzeitstudien bislang als nicht effektiv erwiesen. Der Einsatz von Endothelin-I-Rezeptor-Antagonisten ist in der klinischen Erprobung.

29.3.2 Pulmonale Hypertonie bei fibrosierenden Lungenparenchymerkrankungen

Eine interstitielle Fibrosierung kann in der Lunge durch eine Vielzahl pathogenetischer Prozesse ausgelöst werden. Die häufigsten Ursachen sind Sarkoidose, Lymphangiosis carcinomatosa, Asbestose und Strahlenpneumonitis. Auch Kollagenosen, wie der systemische Lupus erythematoses und die progressive systemische Sklerodermie können über eine interstitielle Entzündungsreaktion eine Fibrosierung auslösen (s. dazu Kap. 23–27).

29.3.3 Pulmonale Hypertonie bei chronischer alveolärer Hypoventilation

Ätiologie

Der wichtigste pathogenetische Faktor bei dieser Gruppe von sekundären pulmonalen Hypertonien ist die alveoläre Hypoventilation. Grundsätzlich lassen sich 2 Gruppen differenzieren:

- Alveoläre Hypoventilation bei obstruktiven Lungen-erkrankungen. Hierzu gehören neben der chronisch-obstruktiven Bronchitis, Bronchiolitis, dem obstruktiven Lungenemphysem, und dem chronischen Asthma bronchiale auch die zystische Fibrose,
- Alveoläre Hypoventilation aufgrund extrapulmonaler Erkrankungen. Hierzu gehören Atemregulationsstörungen (Schlafapnoe), sowie Störungen der Atemmechanik durch knöcherne muskuläre, pleurale oder neurologische Funktionseinschränkungen.

Darüber hinaus kann eine chronische alveoläre Hypoxie auch beim Gesunden durch den Aufenthalt in großen Höhen bedingt sein (s. auch Kap. 11).

■ **Generalisierte, persistierende alveoläre Hypoxie.** Erst bei einer generalisierten alveolären Hypoxie durch Hypoventilation führt der Euler-Liljestrand-Mechanismus zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes. Bei persistierender alveolärer Hypoxie kann man im zeitlichen Verlauf die Reaktion des Gefäßsystems in 3 pathophysiologisch zu differenzierende Phasen unterteilen:

- **1. Phase:** akute hypoxische Vasokonstriktion, Dauer der Hypoxie Minuten bis wenige Stunden. Diese Druckreaktion der pulmonalen Zirkulationen ist rein vasokonstriktiv verursacht und wird durch extrem kurzlebige Mediatoren oder elektrophysiologische Effekte in der Gefäßwand vermittelt (K^+ -Kanal-Leitfähigkeit). Sie ist jederzeit innerhalb von Sekunden nach Reetablierung eines normalen alveolären O_2 -Partialdruckes reversibel.

- 2. Phase: beginnend bereits wenige Stunden nach Bestehen der alveolären Hypoxie, manifestiert sich eine nur langsam reversible Komponente der Vasokonstriktion. Das heißt, neben der akut zu antagonisierenden Vasokonstriktion verbleibt eine offenbar durch langlebigere Mediatoren bedingte Obstruktion des Gefäßlumens, welche sich nur langsam (über Tage und Wochen) zurückbildet. An diesem Phänomen scheinen bereits zelluläre Umbauvorgänge in der Gefäßwand beteiligt zu sein, die jedoch rückbildungsfähig sind.
- 3. Phase: klinisch relevante Variante, die bei einer Hypoxiepersistenz über einen Zeitraum von Monaten und mehreren Jahren zum Tragen kommt. Erst bei dieser Form tritt das chronische Gefäßwandremodelling in Erscheinung mit Proliferation und Mediahypertrophie, sowie einer De-novo-Muskularisation mit Aussprossung der glatten Muskelzellen nach distal. Auf diese Weise (s. Abb. 29-7) werden auch kleinere pulmonal-arterielle Gefäße bis zu einem Durchmesser von 15 µm mit einer kompletten Muskularis versehen. Diese glatten Muskelzellen bilden vermehrt eine extrazelluläre Matrix, insbesondere Proteoglykan und Elastin. Gleichzeitig treten auch zelluläre Veränderungen der Adventitia sowie der Intima auf. Hier findet sich eine Aktivierung von Fibroblasten mit Proliferationstendenz und Migration in die Gefäßwand hinein. Es kommt zu einer vermehrten Sekretion von Kollagenen des Typs I und III in der extrazellulären Matrix. Darüber hinaus scheint sich das Hämostaseprofil der Endothelzellen von der antikoagulatorischen Dominanz zur prothrombotischen Dominanz zu verschieben.
- Substanzen mit vasodilatativen und antiproliferativen Effekten, die unter Bedingungen der Hypoxie vermindert gebildet werden. Ein Mangel an Prostaglandin, Stickstoffmonoxid und ANP, die diese Kriterien erfüllen, wurde sowohl an experimentellen Modellen der hypoxieinduzierten chronischen pulmonalen Hypertonie als auch in klinischen Studien am Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie nachgewiesen.

Die Möglichkeiten der pharmakologischen Intervention beim chronischen vaskulären Remodelling werden derzeit im Hinblick auf einen Antagonismus bzw. eine Substitution der aufgeführten Faktoren experimentell und zum Teil auch klinisch geprüft.

Pulmonale Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation durch extrapulmonale Erkrankungen

Im Unterschied zur alveolären Hypoventilation der Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, die regional unterschiedlich ist und mit einer Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung einhergeht, ist die extrapulmonal bedingte Hypoventilation global und betrifft gleichmäßig die gesamte Lunge. Drei grundsätzliche Mechanismen werden unterschieden:

- alveoläre Hypoventilation aufgrund eines inadäquaten Atemantriebes,
- alveoläre Hypoventilation aufgrund neuromuskulärer Insuffizienz,
- Hypoventilation aufgrund mechanischer Behinderungen der Atemexkursion.

Man spricht auch von pulmonaler Hypertonie bei primärem Atempumpversagen (s. auch Kap. 39).

Die Frage nach den molekularen Mediatoren des chronischen Gefäßwandremodellings kann bislang nur spekulativ beantwortet werden. Insgesamt scheinen 3 Gruppen von Faktoren beteiligt zu sein:

- Zum einen Substanzen, die eine vasokonstriktive Wirkung in Kombination mit einem mitogenen Effekt auf Gefäßwandkomponenten besitzen. Prototypen sind Endothelin, Thromboxan A₂ und der plättchenaktivierende Faktor. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass in verschiedenen Modellen der chronischen pulmonalen Hypertonie durch alveoläre Hypoxie eine vermehrte Bildung dieser Substanzen auftritt.
- Mediatoren mit rein proliferativen Effekten ohne akut vasomotorischen Einfluss. Hierzu gehören neben den Wachstumsfaktoren PDGF, IGF 1, FGF und TGF-β auch die inflammatorischen Zytokine TNF-α und Interleukin 1. Hervorzuheben ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), für den eine hypoxieinduzierte Freisetzung aus Gefäßwandzellen nachgewiesen werden konnte.

29.3.4

Pulmonale Hypertonie bei chronisch-rezidivierender Lungenembolie

Die plötzliche Obliteration der Lungenstrombahnen durch thrombotisches Material kann je nach dem Ausmaß der Querschnittsverlegung zu den verschiedenen Schweregraden der Lungenembolie und einer akuten pulmonalen Hypertonie führen (s. auch Kap. 30). Die chronisch-rezidivierende Einschwemmung kleinerer Gerinnselmengen bzw. eine langsame lokale Thrombosierung an den Gefäßwänden kann dagegen zur schleichenden Entwicklung eines chronischen pulmonalen Hypertonus führen. Akute Lungenembolien hinterlassen in seltenen Fällen auch nach Überwinden der Akutphase eine anhaltende Druckerhöhung im Lungenkreislauf. Durch das hohe fibrinolytische Potential der Lungen ist die Auflösung des Thromboembolus und die

Desobliteration der Lungenstrombahn innerhalb von 3 Wochen die Regel. In <10% der Fälle bleiben jedoch im Langzeitverlauf thromboembolische Residuen fortbestehen. Ein nicht aufgelöster Thromboembolus wird organisiert und nach Einwanderung von Fibroblasten in die Gefäßwand inkorporiert. Zusätzlich kann eine zentrale Rekanalisation des Thromboembolus stattfinden, sodass der chronische Folgezustand pathomorphologisch ein Mischbild aus Narbensträngen, Gefäßstenosen und Verschlüssen darstellt. Schließlich kann das Restlumen durch sekundäre Thromben oder Embolien verlegt sein. Klinisch und diagnostisch lassen sich also 2 Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie unter dem Oberbegriff der *chronischen Lungenembolie* differenzieren:

- chronisch-rezidivierende Mikroembolien,
- chronisch-persistierende Makroembolien.

■ **Chronisch-rezidivierende Mikroembolie.** Die chronisch-rezidivierende Mikroembolie der Lunge läuft zu meist ohne die Identifizierung eines peripheren Embolusursprungs über einen Zeitraum von mehreren Jahren klinisch inapparent ab. Die Erkrankung ist selten und genaue Zahlen zur Inzidenz liegen bislang nicht vor. Als Pathomechanismus wird eine Störung der fibrinolytischen Kapazität in der Lungenstrombahn vermutet, welche, aggraviert durch lokale Thrombosierungseffekte in der Lungenstrombahn, zu einer langsamen Akkumulation von thrombotischem Material in den Segment- und Subsegmentarterien führt. Aufgrund der symmetrischen Verteilung des obstruierenden Materials gelingt der Nachweis der Embolien mit dem Lungenszintigramm häufig nicht, da keine größeren segmentalen Ausfälle vorliegen. Im Allgemeinen wird das Krankheitsbild erst beim Nachweis eines manifesten Cor pulmonale diagnostiziert. Den Patienten sind typischerweise anamnestisch keine klinisch manifesten Emboliesymptome erinnerlich.

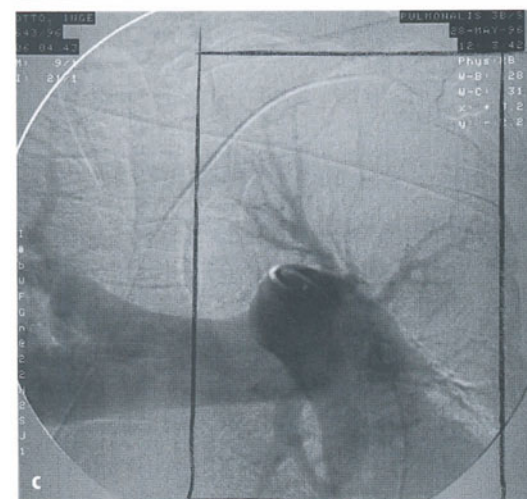
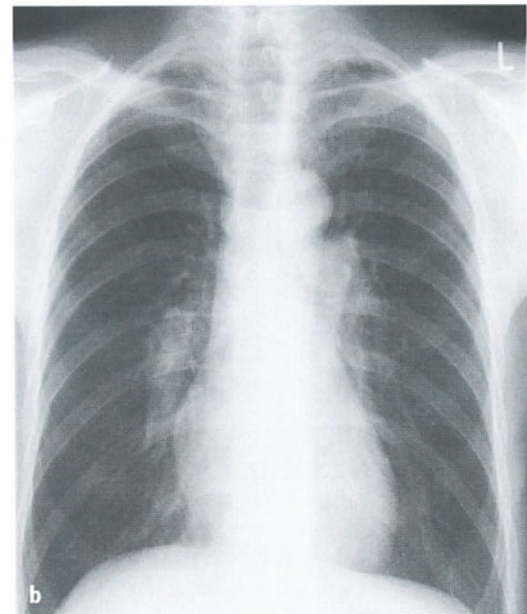
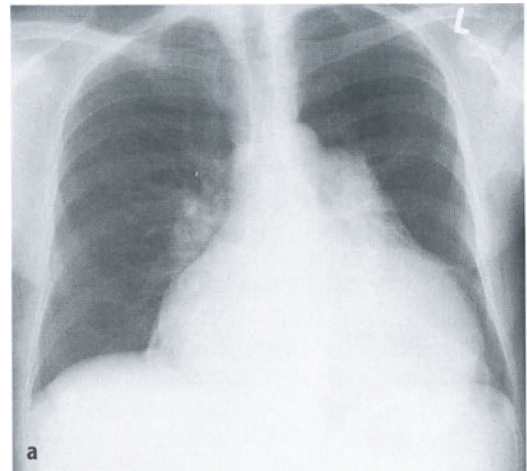


Abb. 29-23a–c. Chronisch-rezidivierende Embolien. a 53-jährige Patientin mit massiver Herzverbreiterung durch eine Vergrößerung des rechten Ventrikels. Dilatation des Pulmonalarterienhauptstammes auf 4 cm und Erweiterung der zentralen Pulmonalgefäße. Stark ausgeprägter Kalibersprung zur Peripherie als Ausdruck der pulmonal-arteriellen Drucksteigerung. Perfusionsminderung in der Peripherie. Schwächliche thorakale Aorta. b Die postoperative Aufnahme nach erfolgreicher Thrombenarteriektomie 6 Monate später zeigt eine Verminderung der massiven Herzverbreiterung bei noch immer relativ deutlich dilatierten zentralen Pulmonalgefäßen. Die Perfusion der Lungenperipherie hat sich beidseits verbessert. c Der Ausschnitt aus der präoperativen Pulmonalisangiographie zeigt die erhebliche Dilatation des Pulmonalarterienhauptstammes und der rechten Pulmonalarterie. Die Gefäße des linken Lungenoberlappens sind herausgedreht und lassen die unproportionale Verschmächtigung der Segmentarterien und die Minderperfusion der Peripherie erkennen

■ **Chronisch-persistierende Lungenembolie.** Im Gegensatz hierzu sind bei Patienten mit chronisch-persistierender Lungenembolie (Abb. 29-23 und 29-24) ein oder mehrere Episoden vorangegangen, bei denen auch klinisch die Symptome einer akuten Lungenembolie nachweisbar waren.

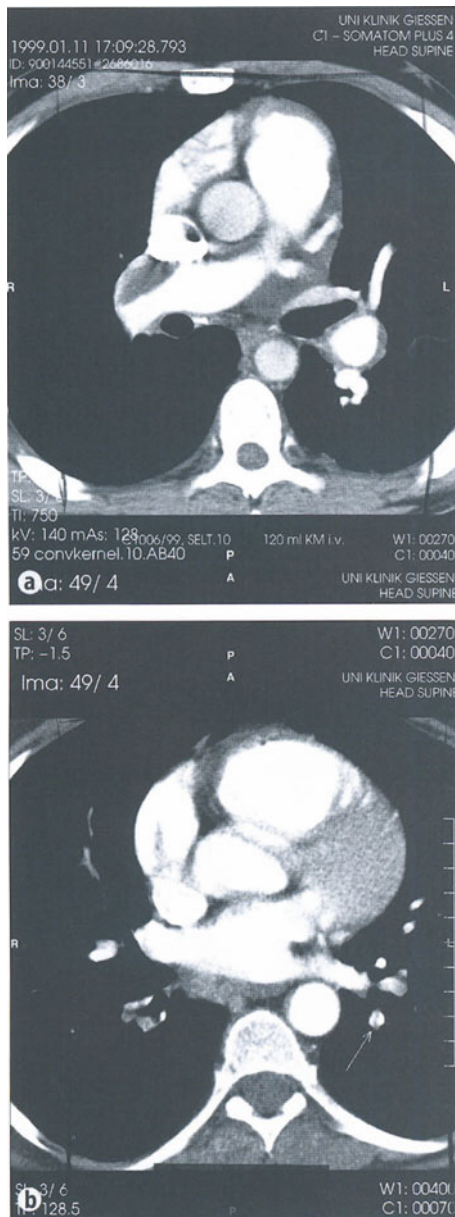


Abb. 29-24a,b. Chronisch-persistierende Embolien kleiner Gefäße. Computertomographie der Pulmonalarterien bei einem 37-jährigen Patienten. **a** Pulmonalarterienhauptstämme durchgängig, jedoch teilweise Wandverdickung auf 3 mm. Die Segmentgefäße des linken Lungenunterlappens sind in dieser Ebene frei durchgängig. **b** Weiter kaudal finden sich in mehreren Gefäßaufzweigungen Thrombusreste. Eine kleine längliche Kontrastmittelaussparung in der Arterie für das posteriore Unterlappensegment ist mit einem Pfeil markiert

In Unkenntnis der genauen Inzidenz wird gegenwärtig angenommen, dass abgelaufene Makroembolien der Lunge nur in 0,5–4% der Fälle zu einer chronischen Hypertonie führen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass in Amerika ungefähr 600.000 Personen im Jahr eine Lungenembolie erleiden. Ungefähr 150.000 dieser Patienten versterben, sodass 450.000 Patienten verbleiben, bei denen sich potentiell eine chronisch-persistierende Lungenembolie mit pulmonaler Hypertonie manifestieren kann. Wenn nur 0,5% dieser Patienten nicht in der Lage sind, das embolische Material ausreichend aufzulösen bzw. das pulmonale Gefäßbett zu regenerieren, errechnet sich eine geschätzte Inzidenz von ca. 2250 Patienten pro Jahr mit dem Krankheitsbild der chronisch-persistierenden Lungenembolie.

Im Gegensatz zur chronisch-rezidivierenden Mikroembolisation der Lunge sind bei der chronisch-persistierenden Lungenembolie szintigrafisch asymmetrische Perfusionsausfälle nachweisbar bei normaler Ventilation. Auch ist in vielen Fällen phlebografisch ein Streuherd in den tiefen Bein- oder Beckenvenen zu identifizieren.

Zu Diagnostik und Therapie s. Kap. 30.

29.4 Diagnostik

■ **Einschwemmkatheter.** Goldstandard in der Diagnostik des chronischen pulmonalen Hypertonus ist der Rechtsherzkatheter. Mithilfe des sog. Swan-Ganz-Balloonkatheters können die wesentlichen Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik erfasst werden. Betont werden muss jedoch, dass die reine pulmonal-arterielle Druckmessung zur Erfassung von Frühformen (latente pulmonale Hypertonie) in der Erkrankung nicht ausreicht. Als Kernparameter gilt hier der Lungengefäßwiderstand, welcher bereits bei normalen pulmonal-arteriellen Drücken erheblich von der Norm abweichen kann. Zur Errechnung des Lungengefäßwiderstandes ist die Quantifizierung des Herzminutenvolumens erforderlich. Hierzu dient bei liegendem Rechtsherzkatheter die Farbstoff- oder Thermodilutionsmethode. Darüberhinaus kann die pulmonal-arterielle Druckerhöhung unter ergometrischer Belastung nachgewiesen werden.

■ **Reversibilitätstestung.** Die Verwendung des Swan-Ganz-Katheters erlaubt zusätzlich die Messung des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes und damit eine Aussage über die linksventrikuläre Funktion bzw. über die Existenz eines Mitralklappenitiums. Aufgrund der veränderten Druckverhältnisse in der rechtsventrikulären Ausflussbahn ist die richtige Positionierung des Balloonkatheters zur Wedgedruckmessung erheblich erschwert. Es sind regelmäßig mehrere Messmanöver zur korrekten intravasalen Druckmessung notwendig. Das

Risiko der Untersuchung wird mit weniger als 1% letalen Komplikationen angegeben.

Liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie mit Abweichungen der Ruhewerte vor, sollte eine Reversibilitätsprüfung der Gefäßobstruktion mit O₂-Atmung oder einem Vasodilatator bei liegendem Rechtsherzkatheter erfolgen. Als Testvasodilatoren kommen Prostazyklin, langlebigere Prostanoiden und Stickstoffmonoxid sowie Adenosin in Frage. Als therapeutische Konsequenzen können sich die Langzeitinfusion von Prostazyklin, die chronisch-intermittierende Inhalation mit Prostanoiden oder aber die Vasodilatation mit einem Kalziumantagonisten ergeben. Das Ansprechen auf Stickstoffmonoxidinhalation während der Katheteruntersuchung gilt dabei als Hinweis auf die Wirksamkeit eines Kalziumantagonisten. Die gute Korrelation zwischen dem Ansprechen von NO und Kalziumantagonisten konnte belegt werden. Hintergrund dieses Vorgehens ist die Tatsache, dass die direkte Testung eines Kalziumantagonisten während einer Rechtsherzkathetersitzung aufgrund des Zeitaufwandes (langsame Anflutzeit, lange Halbwertszeit) und dem hohen Risiko einer akuten Dekompensation bei zu rascher Dosissteigerung, aufgrund der negativ-inotropen Wirkung, unter klinischen Routinebedingungen, nicht durchgeführt werden kann.

■ **Lungenfunktion.** Diese Untersuchung ergibt nur in Ausnahmefällen Hinweise auf das Vorliegen einer chronischen pulmonalen Hypertonie. Bei schweren Formen der Erkrankung findet sich aufgrund der pathologischen Gefäßveränderungen eine Einschränkung der pulmonalen Diffusionskapazität. Ansonsten muss bei konstant erhöhtem Atemwegwiderstand von über 0,6 kPa/l/s und bei einem konstant erhöhtem arteriellem pCO₂ von über 6 kPa eine sekundäre pulmonale Hypertonie differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Generell lässt sich sagen, dass sich mithilfe der Lungenfunktionsparameter eine Lungengefäßkrankung weder mit ausreichender Sicherheit diagnostizieren lässt, noch in ihrem Verlauf zu beurteilen ist.

■ **EKG.** In der Elektrokardiographie nachweisbar sind die chronischen Folgen der pulmonalen Hypertonie in Form eines Cor pulmonale. Allerdings ist eine sichere EKG-Diagnose erst zu erwarten, wenn sich die Muskelmasse des rechten Ventrikels etwa verdoppelt hat. Im EKG finden sich dann Hinweise für eine Rechtsherzhypertrophie bzw. Zeichen der Rechtsherzschädigung. Die klassischen EKG-Kriterien sind:

- eine Rechtsdrehung der Herzachse (Rechtstyp bzw. überdrehter Rechtstyp, QRS-Achse >+110°),
- eine RS-Ratio in V₆ von <1,
- ein S_IQ_{III}-Typ,
- ein S_IS_{II}S_{III}-Typ,
- ein P-Pulmonale (nicht obligat),
- ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock.

Darüber hinaus lassen sich zumindest im Langzeit-EKG verschiedene ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen nachweisen. Zu nennen sind paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, AV-Ersatzrhythmen, Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Bei ca. 20% der Patienten mit COPD ist mit ventrikulären Rhythmusstörungen zu rechnen, wobei der Lown-Grad nicht in Korrelation zu dem Ausmaß der pulmonalen Hypertonie steht.

■ **Thoraxröntgen.** Der Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale kann mit folgenden radiologischen Kriterien untermauert werden:

- Dilatation und Prominenz der Pulmonalarterien,
- Aufweitung des Truncus intermedius der rechten Pulmonalarterie über einen Durchmesser von 18 mm. Hier ist insbesondere der Größenvergleich zwischen zeitlich versetzten Lungenaufnahmen zur Verlaufskontrolle geeignet,
- Kalibersprung von zentralen Lappenarterien zu stark verengten Segmentarterien,
- Rarifizierung der vaskulären Lungenperipherie.

Oft ist das Cor pulmonale radiologisch erst im Stadium 4 der Herzinsuffizienz mit starker Verbreiterung der Herz-Silhouette im dorsoventralen Bild und einer deutlichen Dilatation des rechten Vorhofs nachweisbar.

■ **Echokardiographie.** Diese Untersuchung (s. Abb. 29-19) ermöglicht neben der Erkennung einer rechtsventrikulären Hypertrophie und Dilatation auch die Abschätzung der pulmonal-arteriellen Druckwerte bei begleitender Trikuspidalinsuffizienz. Nachweisbar sind:

- Vergrößerung bzw. Verbreiterung der Muskulatur des rechten Ventrikels,
- paradoxe Septumbeweglichkeit,
- abnorme systolische Zeitintervalle,
- abnormes Pulmonalklappenbewegungsmuster,
- verändertes Strömungsprofil im Ausflusstrakt des rechten Ventrikels (Dopplerechokardiographie).

Bei COPD-Patienten mit Verdacht auf eine chronische pulmonale Hypertonie ist die Echokardiographie von eingeschränktem Wert, da das Echofenster aufgrund des emphysebedingten hohen Luftgehaltes zwischen Thoraxwand und Herzoberfläche für die Abschätzung des pulmonalen Hochdruckes zu unzuverlässig ist. Die transösophageale Echokardiographie ist für den Nachweis bzw. den Ausschluss von intracavitären Thromben bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie in Folge rezidivierender oder chronisch-persistierender Lungenembolien anzuwenden.

■ **Laborchemische Diagnostik.** An serologischen Parametern in der Diagnostik der chronischen pulmonalen

Hypertonie sind die extrahierbaren Kernantigene hervorzuheben. Sie dienen der pathogenetischen Zuordnung der Lungengefäßerkrankungen zu den verschiedenen Kollagenosetypen und haben somit therapeutische und prognostische Relevanz.

■ **Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und Pulmonalisangiographie.** Diese radiologischen Untersuchungsverfahren dienen dem Ausschluss bzw. der Diagnosesicherung und evtl. der Operationsvorbereitung bei chronisch-pulmonaler Hypertonie infolge einer chronisch-rezidivierenden Mikroembolie oder einer chronisch-persistierenden Makroembolie.

Screeninguntersuchung

Bestimmte *Risikogruppen* sollten vorsorglich untersucht werden, auch wenn keine Krankheitszeichen vorliegen. Solche mit einer familiären Belastung, HIV-Infektion, Leberzirrhose (zumindest vor geplanter Lebertransplantation) und Bindegewebskrankheiten wie CREST-Syndrom, Sklerodermie und „mixed connective tissue disease“ (Sharp-Syndrom). Weiterhin sollte bei Patienten mit Gerinnungsanomalien (Lupus-Antikoagulans, Protein-S-/Protein-C-Mangel) oder stattgehabter Lungenembolien das Vorliegen einer chronisch-pulmonalen Hypertonie ausgeschlossen werden. Als Risikopatienten gelten auch Patienten mit fortgeschrittener COPD und solche mit nicht korrigierten Mitralklappenvitien oder Rezirkulationsherz (Vorhofseptumdefekt/Ventrikelseptumdefekt).

Das Screening sollte Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenaufnahme und EKG enthalten. Echokardiographie und Spiroergometrie sind bei Auffälligkeiten in der Primärdiagnostik gerechtfertigt.

Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie werden weitere Maßnahmen wie Lungenfunktion, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Pulmonalisangiographie und Einschwemmkatherunteruntersuchung und Ergometrie notwendig.

Laborchemisch ist eine häufige Abnormalität, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit chronisch-rezidivierender Lungenembolie, der Nachweis eines Lupus-Antikoagulans sowie einer Protein-C-, Protein-S- bzw. Antithrombin-III-Defizienz.

29.5 Therapie

Im Vordergrund der Therapie steht neben der Vermeidung der auslösenden Faktoren einer pulmonalen Hypertonie die Senkung des pulmonal-arteriellen Druckes und damit die Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast. Die prognostische Relevanz dieser Therapie wird z. B. daraus ersichtlich, dass für Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung eine Fünfjahres-

lebenserwartung von 90% besteht, so lange die pulmonal-arteriellen Drücke im Normbereich sind. Sie sinkt auf 50%, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck auf 25–30 mmHg angestiegen ist. Nach der ersten Rechterherzdekompensation ist die Fünfjahreslebenserwartung bereits auf 5% verringert. Pathophysiologisch beruht die pulmonale Hypertonie auf einem Querschnittsverlust der Lungenstrombahn. Die unterschiedlichen auf die Vaskularisation einwirkenden Schädigungsmechanismen können dabei sowohl eine irreversible als auch eine akut oder verzögert reversible Verengung der Lungengefäße bewirken. Die potentiell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion sind Angriffspunkte der vasotropen Therapie.

Prinzipiell bestehen 2 Möglichkeiten durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern:

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (akuter Effekt von Vasodilatoren),
- Beeinflussung des strukturellen Gefäßumbaus (vaskuläres Remodelling) durch Einsatz von antiinflammatorischen und antiproliferativen Agenzien.

Ein wichtiges Instrument zur Einschätzung der Therapiemöglichkeiten ist in diesem Zusammenhang die *Reversibilitätsprüfung*: Hierbei wird mit O₂-Insufflation oder der inhalativen oder systemischen Gabe eines Vasodilators (Stickstoffmonoxid, Prostazyklin, Ilomedin, Adenosin) getestet, in welchem Umfang eine diagnostizierte pulmonal-vaskuläre Widerstandserhöhung akut antagonisiert werden kann.

Pharmakotherapie

Auf Vasodilatoren sprechen am besten Patienten an, bei denen eine akut-reversible Komponente der vaskulären Widerstandserhöhung im Sinne einer Vasokonstriktion identifiziert werden kann. Wenig erfolgversprechend ist hingegen die vasotrope Therapie, wenn bereits ein irreversibler Querschnittsverlust durch anatomische Läsionen das Krankheitsbild dominiert, wie etwa bei der chronischen Lungenembolie (mechanische Obliteration) oder dem schweren Lungenemphysem (Gefäßrarefizierung). Prinzipiell bestehen folgende Möglichkeiten zur Beeinflussung des pulmonalen Vasotonus:

- Kalziumantagonisten,
- ACE-Hemmer,
- Dihydralazin,
- Adenosin,
- inhalatives Stickstoffmonoxid, NO-Liberatoren,
- Prostazyklin/Iloprost intravenös,
- Prostazyklin/Iloprost inhalativ,
- Phosphodiesteraseinhibitoren,
- O₂-Langzeittherapie/intermittierende Selbstbeatmung.

Vermutet wird, dass zusätzlich zu dem akut muskelrelaxierenden Effekt einige Vasodilatoren (insbesondere die Prostanoiden) auch über einen *verzögert* einsetzenden Anti-Remodelling-Effekt verfügen. Diese Komponente der Querschnittserweiterung dürfte allerdings erst nach einer zellulären Umstrukturierung in der Gefäßwand messbar werden und somit ein längeres Behandlungsintervall erfordern.

Allgemeine Maßnahmen

Neben der vasotropen Therapie gehören zur Basismedikation, abhängig von der Grunderkrankung und dem Stadium der Gefäßerkrankung:

- Diuretika,
- Antikoagulanzen,
- positiv-inotrope Substanzen wie Digoxin (umstritten).

Bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie muss beachtet werden, dass ein Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes über die hämodynamische Toleranzgrenze hinaus entstehen kann (pulmonal-hypertensive Krise), und zwar bei körperlicher Belastung, bei interkurrenten Infektionen des Lungenparenchyms und insbesondere bei der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung.

Zu den Grundprinzipien der Behandlung gehört bei diesen Patienten deshalb:

- Bettruhe,
- frühe und konsequente antibiotische Infektbehandlung,
- hämodynamisch optimierte Einstellung der Beatmungsparameter (PEEP, Spitzendruck, IE-Verhältnis).

Operative Therapie

Im Terminalstadium der Erkrankung kann eine Druckentlastung des rechten Ventrikels durch eine *atriale Septostomie* erfolgen, welche auch als Überbrückungsmaßnahme bis zur *Lungentransplantation* möglich ist. Letztere gilt als Ultima ratio in der Therapie der schweren

pulmonalen Hypertonie mit immer noch hoher Frühsterblichkeit. Als weitere Behandlungsmöglichkeit besteht bei Patienten mit chronisch-rezidivierender Lungenembolie bzw. mit chronisch-persistierender Lungenembolie die inzwischen etablierte Therapie der *Thrombendarteriektomie*.

29.5.1

Vasotrope Therapie

Eine Vielzahl vasodilativer Agenzien ist in der Behandlung der sekundären und der primären pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden (Tabelle 29-3). Die besten Ergebnisse wurden bisher bei der primären pulmonalen Hypertonie (bzw. chronischer pulmonaler Hypertonie mit primär vaskulärer Lungenerkrankung) erzielt. Enttäuschende Ergebnisse liegen bislang bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie vor, obgleich neben den zumeist moderaten Verbesserungseffekten auch dramatische Therapieeffekte in Einzelfällen berichtet wurden. Allerdings beschränken sich diese Erfahrungen bislang im wesentlichen auf die Anwendung oraler Kalziumantagonisten.

Orale Kalziumantagonisten

Die beiden Kalziumantagonisten, die bislang am häufigsten Verwendung finden in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie, sind Nifedipin und Diltiazem.

Die meisten Untersuchungen liegen mit Nifedipin in einer Einzeldosis von 10–30 mg vor. Im Akutversuch ist bei einem Unterkollektiv von Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei zugrunde liegender chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung eine Senkung des pulmonalarteriellen Druckes belegt, zum Teil auch eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Betont werden muss, dass in der Akuttherapie dosisabhängig eine Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses auftrat, sodass bei einem Therapieversuch die O₂-Atmung in Abwesenheit der entsprechenden Kontra-

Tabelle 29-3. Dosierung, Applikationsmodus und Halbwertszeit der häufig eingesetzten Vasodilatoren

Substanz	Modus	Dosisbereich	Halbwertszeit
Prostazyklin	intravenös inhalativ (Reversibilitätstestung)	2–20 ng/kg/min (Dauerinfusion) ^a 5–50 ng/kg/min	3–5 min
Ilomedin	intravenös inhalativ	1–3 ng/kg/min (Dauerinfusion) 50–150 µg/Tag, verteilt auf 6–9 Einzeldosen	15–30 min
NO	inhalativ (Reversibilitätstestung)	5–40 ppm	5–15 s
Adenosin	intravenös (Reversibilitätstestung)	50–200 µg/kg/min	5–10 s
Nifedipin	oral	30–240 mg/Tag	2–5 h
Diltiazem	oral	120–900 mg/Tag	2–4,5 h

^a Diese Dosierung gilt für die Therapieeinstellung. Aufgrund der im Langzeitverlauf der Dauerinfusionsbehandlung notwendigen Dosissteigerungen werden nach 1 Jahr Dosierungen bis zu 100 ng/kg/min erreicht.

indikation angewendet werden sollte. Allerdings ist bei Langzeitbeobachtungen die Senkung des Pulmonalarteriendruckes in den meisten Fällen nach einigen Tagen nicht mehr nachweisbar. Langzeitstudien mit Nifedipin über 12–18 Monaten konnten weder eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik noch des Überlebens von COPD-Patienten dokumentieren. Zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungengerüsterkrankungen liegen ebenfalls keine Untersuchungen vor, die den Einsatz von Kalziumantagonisten in der Langzeitanwendung rechtfertigen.

Bei der primär vaskulären Form der chronisch-pulmonalen Hypertonie und insbesondere bei der primären pulmonalen Hypertonie konnte nachgewiesen werden, dass relativ hohe Dosierungen von Kalziumkanalblockern notwendig sind, um einen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens sowie einen Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstandes und eine Abnahme des pulmonal-arteriellen Druckes zu erreichen. Bei 10–25% der Patienten konnte in Studien zur Therapie der primären pulmonalen Hypertonie mit Nifedipin bzw. Diltiazem der pulmonal-arterielle Druck und der pulmonal-vaskuläre Widerstand wesentlich gesenkt werden (Responder). Ein verwendetes Therapieprotokoll begann mit einer oralen Gabe von 20 mg Nifedipin bzw. 60 mg Diltiazem, woraufhin die Dosierung stündlich gesteigert wurde. In einigen Fällen war bis zum Nachweis eines positiven hämodynamischen Effektes eine Dosierung von Nifedipin um 250 mg und von Diltiazem um 800 mg notwendig. Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen der pulmonal-vaskuläre Widerstand um 20% gesenkt werden konnte. Für diese Untergruppe wurde eine Lebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert, wenn die Medikation in Form von 3–4 oralen Gaben täglich fortgesetzt wurde. Die Einzeldosierung entsprach dabei der Hälfte der initial effektiven Dosis, verabreicht in Intervallen von 6–8 h. Bei den Patienten, die auch nach massiver Dosissteigerung in der akuten Testphase mit einem Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstandes von weniger als 20% als Non-Responder eingestuft wurden, war bei Fortführung der Therapie mit Langzeitbeobachtung keine Verbesserung der Lebenserwartung zu erreichen. In dieser Patientengruppe kam es darüber hinaus gehäuft zu schweren Nebenwirkungen wie einer systemischen Hypotension und einem Abfall des Herzzeitvolumens aufgrund der negativ-inotropen Effekte der Kalziumantagonisten.

■ **Resümee.** Zusammenfassend ergeben sich bislang 2 Indikationen für die Anwendung von Kalziumantagonisten in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie:

- Akuttherapie einer pulmonal-hypertensiven Krise bei vorbestehender chronischer pulmonaler Hypertonie nach Ausschluss der kardialen Kontraindikationen,

- bei der primären pulmonalen Hypertonie in Form einer Langzeitbehandlung nach initialer Testung der Wirksamkeit und Titrierung der Dosis mit dem Rechtsherzkatheter (Responder: PVR-Abfall über 20%).

■ **Gefäßreagibilitätsschnelltest.** Bei Patienten mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie sollte die Abklärung des Responseverhaltens und die Einstellung der Dosierung unter sorgfältiger Überwachung der hämodynamischen Parameter mit dem Rechtsherzkatheter erfolgen. Zur Umgehung der sehr zeitaufwendigen Sequenz von Dosissteigerungen in stündlichen Schritten hat sich klinisch die schneller durchführbare Testung der Gefäßreagibilität mit inhalativem NO bewährt. Nimmt sowohl der pulmonal-vaskuläre Widerstand als auch der pulmonal-arterielle Druck bei Gabe von inhalativem NO in einer Konzentration von 5–20 ppm (NO) um über 20% ab, kann davon ausgegangen werden, dass auch ein oraler Kalziumantagonist wirksam ist. Eine Dosissteigerung kann dann einschleichend über mehrere Tage bis zum Auftreten von unerwünschten hämodynamischen oder allgemeinen Nebeneffekten erfolgen.

Inhalatives Stickstoffmonoxid

■ **Wirkungsmechanismus.** NO wird überwiegend in Endothelzellen gebildet und ist ein potenter pulmonaler Vasodilatator sowie ein Inhibitor der glatten Muskelzellproliferation und der Plättchenaggregation. Unter der Vorstellung, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine Störung der endothelialen NO-Synthese vorliegt, wurde der therapeutische Effekt einer exogenen NO-Substitution überprüft. NO wird dabei üblicherweise als Gas dem Inhalationsgemisch zugesetzt und führt nach Erreichen der Alveole und Diffusion in die präkapillären Arteriolen zu einer Aktivierung der Guanylatzyklase in den glatten Muskelzellen (Abb. 29-25). Der Effekt der induzierten Vasodilatation bleibt dabei auf die Lunge beschränkt, da nach Eintritt des Moleküls in das Gefäßlumen eine sofortige Inaktivierung des Vasodilatators durch Bindung an das Hämoglobin erfolgt. NO erreicht bevorzugt die gut ventilierten Areale der Lunge und hat so über den vasodilatativen Effekt hinaus einen verbessernden Einfluss auf die arterielle Oxygenierung durch eine günstige Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Verteilung. Inhalatives Stickstoffmonoxid hat offensichtlich keinen Effekt in der normalen pulmonalen Zirkulation, kann aber den pulmonal-vaskulären Widerstand bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie senken, wenn eine Teilkomponente der Gefäßobstruktion auf einer reversiblen Tonuszunahme der glatten Gefäßmuskulatur beruht.

■ **Anwendungsindikationen.** Für die klinische Anwendung von Stickstoffmonoxid werden bislang folgende Indikationen überprüft:

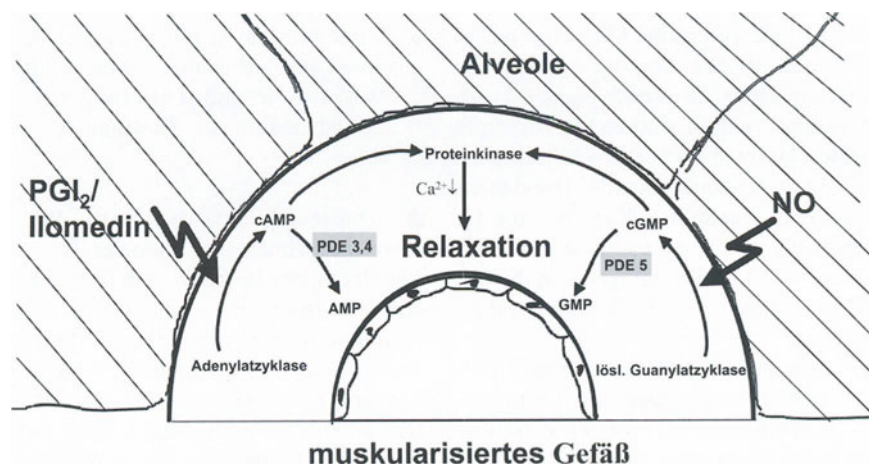


Abb. 29-25. Wirkmechanismus der inhalativen Vasodilatoren an den präkapillären Widerstandsgefäßen der Lunge. Vorteil des inhalativen Zuganges ist die bevorzugte Anreicherung der Vasodilatoren in den gut belüfteten Alveolarbezirken. Die Abnahme des pulmonal-vaskulären Widerstandes ist so mit einer Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verteilung verbunden (Verbesserung des Gasaustausches durch selektive Vasodilatation). Vermittelt wird der relaxierende Effekt in der glatten Gefäßmuskulatur über die „second messenger“ *cAMP* (PGI_2 /Iloomedin) und *cGMP* (NO).

Diese wiederum führen über eine Aktivierung von Proteinkinasen und einer Herabsetzung der zytoplasmatischen Kalziumspiegel zu einer Hemmung der Aktin-Myosin-Interaktion und damit zu einer Abnahme des Vasotonus. Der Effekt der Vasodilatoren wird durch den raschen Abbau des Second messenger durch jeweils spezifische Phosphodiesterasen (*PDE 3, 4, 5*) begrenzt. Diese Enzyme sind der Angriffspunkt der Phosphodiesteraseinhibitoren, von deren simultanem Einsatz eine Verlängerung und Verstärkung des Vasodilatatoreffektes erwartet wird

- Kurzzeitanwendung zur hämodynamischen Rekompensation bei akuter pulmonaler Hypertonie oder akuten schweren Störungen der Ventilations-Perfusions-Verteilung (ARDS, akute Lungenembolie, Pneumonie),
 - Kurzzeitanwendungen zur Überwindung einer akuten pulmonal-hypertensiven Krise bei vorbestehender chronischer pulmonaler Hypertonie,
 - persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen,
 - Schnelltest der pulmonalen Gefäßreagibilität (Abnahme des pulmonal-vaskulären Druckes und Widerstandes um über 20% unter inhalativem NO gilt als Indikationskriterium für die Anwendung von Kalziumantagonisten),
 - zur Überbrückung der terminalen Phase bei PPH-Patienten in der Transplantationsvorbereitung,
 - Langzeitinsufflation zur Dauerbehandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie (Perspektive umstritten).
- **Risiken und Nebenwirkungen.** Insbesondere die Daueranwendung von inhalativem NO muss aufgrund der folgenden erheblichen Nachteile als Therapieform in Frage gestellt werden:
- toxische Produkte (NO_2 , Peroxynitrit)
 - alveoläre Immunsuppression,
 - Methämoglobinbildung/Neurotoxizität,
 - Reboundphänomen,
 - submaximale Vasodilatation im Vergleich zu Prostazyklin,
 - technische Schwierigkeiten der Daueranwendung.

Stickstoffmonoxid ist ein extrem labiles und reaktives Gas mit potentieller Toxizität. Es ist zu befürchten, dass im alveolären Kompartiment eine Beeinträchtigung der Surfactantfunktion sowie lokal immunkompromittierende Effekte auftreten können. Ein weiterer Nachteil ist, dass es nach Absetzen oder Pausieren der Inhalation zum sprunghaften Anstieg des pulmonal-arteriellen Widerstandes mit akuten Dekompensationsgefahren kommen kann. Das Auftreten von Reboundphänomenen wird bereits nach einer Anwendungsdauer von einigen Stunden beobachtet und erfordert ein langsames Ausschleichen der NO-Dosis bei Absetzen der Therapie.

■ **Resümee.** Zusammenfassend ist die inhalative Zufuhr von NO zur Beherrschung von pulmonal-hypertensiven Notfallsituationen ein wirksames Agens, wenn auch hierfür beim Erwachsenen keine Zulassung vorliegt. Für die Langzeitanwendungen bei der chronischen pulmonalen Hypertonie gilt nach wie vor, dass die potentiellen Risiken und Nebenwirkungen des Gases trotz der gut dokumentierten positiven hämodynamischen Effekte bei einem Unterkollektiv der Patienten (insbesondere PPH) eine Aufnahme in die Liste der gesicherten Therapiemaßnahmen verbietet. Die Möglichkeit einer alveolären Deposition von aerosolisierten und inhalativ applizierten retardierten NO-Liberatoren wird gegenwärtig erst in experimentellen Modellen auf ihre therapeutische Relevanz überprüft.

Intravenöse Prostazyklintherapie

■ **Eigenschaften.** Prostazyklin (PGI_2) ist ein Metabolit der Arachidonsäure mit ausgeprägter vasodilatativer

Wirksamkeit auch in der Lungenstrombahn. Es hat eine kurze Halbwertszeit, wird aber im Gegensatz zu NO im Plasma erst nach 2–3 min inaktiviert, sodass mehrere Passagen der Lungenstrombahn möglich sind. Ebenso wie das NO ist es ein Inhibitor der Plättchenaggregation und der Leukozytenadhärenz an den Gefäßwänden. Eine deutliche Verminderung der endothelialen Prostazyklinsynthese wurde von verschiedenen Autoren im Lungengewebe von Patienten mit primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie und anderen pulmonalen Hypertonieformen beobachtet. Der Mangel an Prostazyklin wurde daraufhin zu einem pathogenetischen Faktor der chronischen pulmonalen Hypertonie deklariert. Die Substitution des Mangelfaktors durch exogen synthetisches Prostazyklin war daher eine naheliegende therapeutische Option.

■ **Applikationsform und -dauer.** Im Gegensatz zum NO kann Prostazyklin intravenös appliziert werden und nach Einschwemmung in die pulmonale Zirkulation dort eine vasodilatative Wirksamkeit entfalten. Über die vasodilatativen Effekte hinaus könnte der therapeutische Wert des Prostazyklins auch in einer Modulation des vaskulären Proliferationsverhaltens sowie der Prävention einer pulmonal-vaskulären Thrombosierung liegen und somit den Prozess des vaskulären Remodelings günstig beeinflussen. Gerade bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie zeigt die Daueranwendung von intravenösem Prostazyklin einen lang anhaltenden hämodynamischen Benefit, der oft auch dann zu verzeichnen ist, wenn in der akuten Testphase keine signifikante Gefäßreaktion nachweisbar ist. Der Stellenwert des Prostazyklins zeigt sich auch darin, dass in einer 12 Wochen dauernden, randomisierten prospektiven Studie mit 24 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie ein positiver hämodynamischer Effekt vorlag, obwohl diese Patienten refraktär gegenüber dem konventionellen Kalziumantagonisten waren.

Die Überlegenheit des Prostazyklins gegenüber den Kalziumantagonisten beruht wesentlich auch auf der Abwesenheit von negativ-inotropen Effekten. Die Dosierung des Prostazyklins wird durch individuelle Titrierung im Rahmen einer hämodynamischen Testung mithilfe des Rechtsherzkatheters festgelegt. Alternativ kann der Abfall des systemischen Blutdrucks als Indikator für das Erreichen der maximal tolerablen Dosierung angesehen werden.

■ **Nachteil.** Als wesentlicher Nachteil der intravenösen Prostazyklintherapie muss angesichts der hohen Kosten des Präparates die Notwendigkeit einer Dosissteigerung zur Wirkungserhaltung in der Langzeittherapie angesehen werden. Eine über Jahre sich entwickelnde Tachyphylaxie macht in Extremfällen eine Erhöhung der Infusionsdosis von initial 2–5 ng/kg/min auf 100 ng/kg/

min erforderlich, um den positiven hämodynamischen Effekt aufrechtzuerhalten. Nach 1 Jahr Behandlungsdauer liegt die durchschnittliche Infusionsmenge bei 20–40 ng/kg/min. Darüberhinaus stellen systemische Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Knochenschmerzen, Durchfall) und septische Komplikationen wesentliche Probleme der intravenösen PGI₂-Therapie dar.

■ **Resümee.** Zusammenfassend hat die intravenöse Prostazyklintherapie ihren Stellenwert bislang nur in der Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie. Bei dieser Unterform der chronischen pulmonalen Hypertonie konnte allerdings ein klarer therapeutischer Benefit sowohl im Hinblick auf die Lebensqualität als auch auf die Überlebensdauer belegt werden. Nachteile der intravenösen Prostazyklintherapie sind die Gefahr von Funktionsstörungen des Applikationssystems (Pumpe, Katheter, Port) bzw. das erhebliche Risiko einer Katheterinfektion, die hohen Kosten und die langsame Tachyphylaxie. Gegenwärtig wird an der Entwicklung von Prostazyklinanaloga zur oralen Applikation gearbeitet.

Intermittierende Iloprostinfusion

Iloprost, ein stabiles Analogon des Prostazyklins, verfügt bei gleicher Wirksamkeit über eine verlängerte Halbwertszeit gegenüber dem Prostazyklin. Bislang liegen nur wenige Studien zur intravenösen Applikation dieses Pharmakons vor. Die bisherigen Ergebnisse in kleinen Patientenkollektiven mit primärer pulmonaler Hypertonie dokumentieren jedoch einen positiven Effekt auf das Herzzeitvolumen und den pulmonalen vaskulären Widerstand. Iloprost wurde ursprünglich zur intravenösen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. Die Anwendung wurde in mehreren Studien auf Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung bei Sklerodermie ausgedehnt. Hierbei wurde initial ein Therapieprotokoll angesetzt, bei dem intravenös Iloprost über ein Infusionsintervall von täglich 6–8 h an 6 aufeinander folgenden Tagen in einer Dosierung bis zu 2 ng/kg/min je nach Blutdrucktoleranz infundiert wurde. Dabei wurde für das Sklerodermieunterkollektiv mit erhöhten pulmonal-arteriellen Drücken ein positiver Effekt auch auf den pulmonal-arteriellen Druck bestätigt.

■ **Resümee.** Zusammenfassend kann die intermittierende intravenöse Iloprostinfusion nach den vorliegenden Ergebnissen möglicherweise den Krankheitsverlauf der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie günstig beeinflussen. Die intermittierende Stoßtherapie könnte damit zumindest bei der bisher untersuchten Patientengruppe mit systemischer Sklerodermie bzw. Kollagenosen eine praktikablere Alternative zu der Prostazyklindauerinfusion sein. Auf der Basis der bislang vorliegenden Daten können je-

doch noch keine festen Therapieschemata empfohlen werden. Alternativ kann Iloprost wie PGI₂ für die Dauerinfusion Anwendung finden. Ein oral applizierbares Derivat des Iloprost könnte langfristig eine attraktive Darreichungsform für die Früh- und Langzeitbehandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie bei Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung darstellen.

Inhalative Applikation von Prostanoiden

Die intravenöse Gabe vasodilativer Prostanoiden ist nach den vorliegenden klinischen Beobachtungen als großer Fortschritt in der Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie zu bewerten. Jedoch ist diese Behandlung mit mehreren Nachteilen assoziiert, die eine Optimierung als Applikationsmodus vorangetrieben haben:

- Antagonisierung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion und damit Zunahme der Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung und konsekutivem Abfall der arteriellen Oxygenierung,
- unerwünschte systemische Effekte der Vasodilatation (Hypotension),
- Komplexität und Störanfälligkeit der Applikationssysteme,
- Möglichkeit von Katheterinfektionen und Katheterthrombosierungen,
- Tachyphylaxie mit Notwendigkeit der Dosissteigerung bei hohen Substanzkosten,
- Gefahr der akuten Rechtsherzdekompensation bei Unterbrechung der Dauerinfusion.

Auch die Anwendung einer oral applizierbaren stabilen und resorbierbaren Form eines Prostanoidderivates würde die nachteiligen Effekte auf den Gasaustausch und den systemischen Widerstand bestehen lassen. Die inhalative Applikation von vasodilatativen Prostanoiden vereinigt in sich das pharmakologische Wirkprofil von Prostazyklin mit der pulmonalen Selektivität von eingeatmetem Stickstoffmonoxid (s. Abb. 29-25). Dieses Anwendungsprinzip stellt somit einen hoffnungsvollen neuen Ansatz für die Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie dar.

Die Inhalation von Prostazyklin wurde erstmals 1993 beim akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) eingesetzt und später wurden die Erfahrungen auf die schwere beatmungspflichtige Pneumonie übertragen. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf Ventilations-Perfusions-Verteilung, S_aO₂, Herzzeitvolumen und die pulmonalen Widerstandsverhältnisse beim ARDS und den Pneumonieformen mit erhöhten pulmonal-arteriellen Drücken. Im Gegensatz zum Stickstoffmonoxid kam es nach Absetzen der Therapie nicht zu unerwünschten *Reboundphänomenen*, und der Effekt ließ sich auch nach Unterbrechung der Inhalation jederzeit reproduzieren. Die hämodynamischen Effekte waren allerdings unmittelbar nach Absetzen der Inhalationsbehandlung

innerhalb von wenigen Minuten reversibel. Daher ist die Wirkung des Prostazyklins ausschließlich auf das Inhalationsintervall beschränkt und kommt somit nur für beatmungspflichtige Patienten klinisch in Betracht.

Erst der Einsatz des stabilen Prostazyklinanalogs Iloprost (Ilomedin) ermöglichte durch die lange Halbwertszeit erstmals eine intermittierende ambulante Behandlung auch der chronischen pulmonalen Hypertonie. Die Partikelgröße des inhalierten Aerosols ist dabei ein wichtiger Faktor, der die Effektivität der Therapie bestimmt (s. auch Kap. 38).

Erste klinische Erfahrungen mit inhaliertem Iloprost zeigen, dass es im Vergleich mit intravenösem Prostazyklin eine identische Effektivität im Hinblick auf die Reduktion des pulmonal-vaskulären Widerstandes hat. Die drucksenkende Wirkung in der Pulmonalarterie ist sogar beim Iloprost ausgeprägter. Gleichzeitig hat das inhalative Iloprost keinen signifikanten systemischen Nebeneffekt und beeinträchtigte den Gasaustausch nicht, im Gegensatz zum intravenösen Prostazyklin. Die erste Studie zur inhalativen Applikation von Iloprost wurden bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie durchgeführt. Dabei wurde das in Abb. 29-26 schematisierte Therapieprotokoll angewendet.

■ **Indikation und Vorteile der inhalativen Iloprost- bzw. Ilomedintherapie.** Der Effekt der Ilomedininhalation auf die hämodynamischen Kernparameter der PPH-Patienten ist in Abb. 29-27 dargestellt. Die Behandlung auch der initialen Non-Responder hat sich aufgrund der positiven Langzeiteffekte inzwischen als sinnvoll erwiesen.

Zusammenfassend hat sich das inhalative Iloprost als ausgezeichnete Maßnahme für eine selektive pulmonale Vasodilatation erwiesen mit einem verminderten Risiko von systemischen Nebenwirkungen. Aufgrund der günstigen Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Verteilung in der Lunge profitieren insbesondere auch Patienten mit einer präexistenten Gasaustauschstörung, etwa bei begleitenden Fibrosen oder Pneumonien. Neben der Langzeitanwendung in stabilen Krankheitsphasen der chronischen pulmonalen Hypertonie ist die Inhalation von Iloprost deshalb auch gerade in Situationen einer infektbedingten akuten pulmonalhypertensiven Krise bei diesen Patientenkollektiven zur Überwindung der Dekompensationsphase geeignet (Tabelle 29-4). Die inhalative Therapie ist gegenüber der intravenösen Therapieform auch die kostengünstigere Variante und hat deshalb die bessere Perspektive in der Anwendung an größeren Patientenkollektiven. Im Gegensatz zur inhalativen NO-Therapie ist die alveoläre Deposition von Iloprost nach Wirkungsabfall nicht von einem komplikationsträchtigen Reboundeffekt gefolgt. Nach den ersten Langzeiterfahrungen zeichnet sich darüber hinaus ab, dass der Effekt der inhalativen Pros-

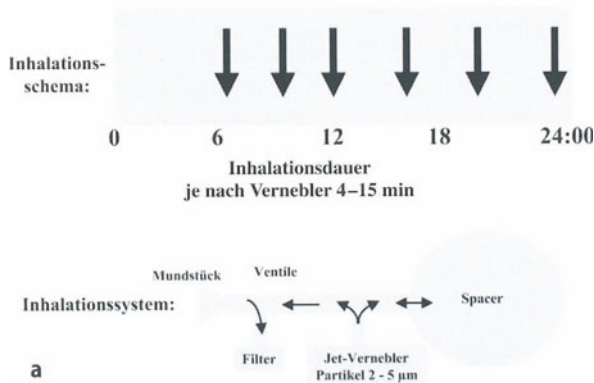
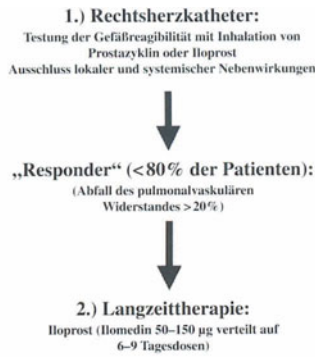


Abb. 29-26. a Protokoll zur Anwendung von Iloprost bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie (PPH). Nach Testung der Gefäßreagibilität durch inhalativen Einsatz von Prostazyklin erfolgt die Einstellung der Langzeittherapie mit Iloprost. Nach dem vorliegenden Schema erfolgen jeweils 6 inhalative Applikationen über den Tag verteilt. Die einzelnen Inhalationsintervalle dauern ca. 15 min. **b** Patient mit primärer pulmonaler Hypertonie während der inhalativen Anwendung von Ilomedin. Die Handhabung des leicht zerlegbaren und transportablen Applikationssystems wird während eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes erlernt. Eine Nasenklammer gewährleistet eine Eingrenzung des Gasflusses über das Mundstück bzw. die Ventile des Applikationssystems

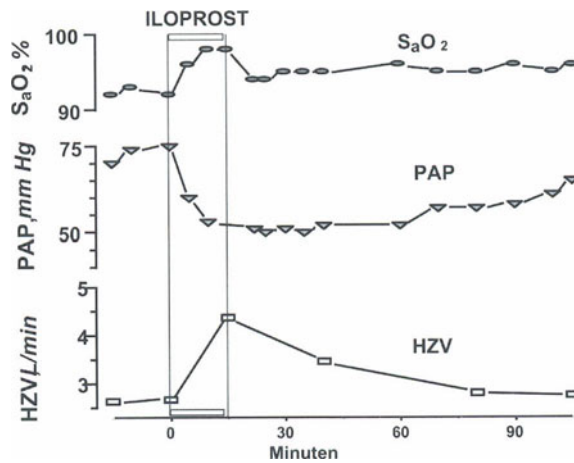


Abb. 29-27. Effekt der Iloprostinhalation auf die klinischen Kernparameter. Sättigung (S_{aO_2}), pulmonal-arteriellen Mitteldruck (PAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie. Die Aufzeichnung der Parameter beginnt links mit der Basislinie. Zum Zeitpunkt 0 beginnt ein 15-minütiges Iloprostinhalationsintervall. Dieses ist unmittelbar begleitet von einem drastischen Abfall des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes bei gleichzeitigem Anstieg der arteriellen Sättigung als Ausdruck einer Besserung des Gasaustausches und einem Anstieg des Herzminutenvolumens als Ausdruck der besseren linksventrikulären Füllung. Nach Abbrechen des Inhalationsmanövers zum Zeitpunkt 15 min bilden sich die Effekte im Verlauf der nächsten 1–2 h allmählich zurück

Tabelle 29-4. Effekt von inhaliertem Iloprost vor und nach einem 12-wöchigen Therapieintervall nach akuter pulmonal-hypertensiver Krise bei einer 32-jährigen Patientin mit primärer pulmonaler Hypertonie. Diese Patientin stellt eine extrem gute „Responderin“ dar

Therapiewochen Iloprostinhalation	0 vor	0 nach	12 vor	12 nach
Dosis [µg]		13,5		13,5
PAP [mmHg]	66	33	56	22
PVR [dyn s cm ⁻⁵]	2444	657	1449	289
RVEF [%]	5	18	17	27
CVP [mmHg]	19	10	3	0
CO [l/min]	1,89	3,35	2,87	4,98
Herzfrequenz [min ⁻¹]	83	54	61	55
PVR/SVR	1,008	0,372	0,675	0,234
6-Minuten-Gehstrecke [m]	nicht durchführbar	nicht durchführbar	380 m	426 m

PAP pulmonal-arterieller Mitteldruck; PVR pulmonal-vaskulärer Widerstand; RVEF rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; CVP zentralvenöser Druck; CO „cardiac output“; SVR systemisch-vaskulärer Widerstand

taglandinapplikation auch nach einer Behandlungsdauer von über 1 Jahr gut reproduzierbar ist, ohne dass eine Dosissteigerung notwendig wird (Abb. 29-28). Dies ist als weiterer Vorteil gegenüber der intravenösen PGI₂-Dauertherapie hervorzuheben, bei welcher in den meisten Fällen im Langzeitverlauf eine Dosissteigerung erforderlich ist.

■ **Nebenwirkungen der Prostanoidtherapie.** Nebenwirkungen sowohl der systemischen als auch (seltener) der inhalativen Prostanoidapplikation können sein: Kieferschmerzen, Zephalgien, Arthralgien, Hauterythe-

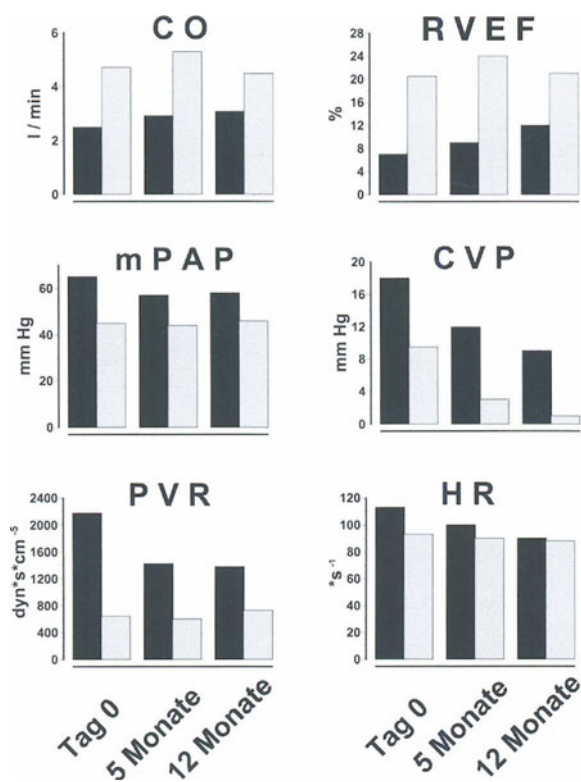


Abb. 29-28. Dokumentation der Reproduzierbarkeit des Ilomedintherapieeffektes auf die hämodynamischen Kernparameter im Langzeitverlauf. Dargestellt ist der Effekt einer 10-minütigen Ilomedininhalation (inhalierter Dosis 5 µg) auf „cardiac output“ (CO) die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF), den mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP), den zentralvenösen Druck (CVP), den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) und die Herzfrequenz (HR). Gemessen wurde jeweils vor Beginn der Inhalation (schwarze Balken). Diesem Basiswert wurde jeweils der Wert zugeordnet, welcher 10 min nach erfolgter Ilomedininhalation mithilfe des Rechtsherzkatheters erfasst wurde. Man erkennt deutlich den hoch signifikanten Abfall des PVR, wobei der mittlere pulmonal-arterielle Druck aufgrund der gleichzeitig deutlichen Steigerung des Herzzeitvolumens (CO) weniger deutlich abfällt. In Übereinstimmung mit der deutlichen Zunahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion kommt es zu einem deutlichen Abfall des zentralvenösen Druckes, ohne dass sich die Herzfrequenz ändert. Diese positiven Effekte lassen sich bei dem gezeigten repräsentativen Patienten sowohl 5 Monate als auch 12 Monate nach Beginn der Inhalationslangzeitbehandlung reproduzieren

men und Diarrhöen. In den seltenen Fällen der chronischen pulmonalen Hypertonie, bei denen eine postkapilläre Gefäßokklusion vorliegt („veno occlusive disease“), kann sowohl die Infusion als auch die Inhalation von Prostazyklin bzw. Iloprost zu einem akuten Lungenödem führen. Dieses Phänomen beruht auf einer Zunahme des kapillären Perfusionsdruckes durch die Antagonisierung der präkapillären Vasokonstriktion bei gleichzeitigem Fortbestehen der fixierten postkapillären Gefäßquerschnittsverengung. Diese Komplikation wird bei den Formen der präkapillären pulmonalen Hypertonie nicht beobachtet.

Dihydralazin

Die Anwendung des Antihypertensivums Dihydralazin zur Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie kann aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und der inzwischen etablierten alternativen Maßnahmen zur Vasodilatation in der Lungenstrombahn nicht mehr empfohlen werden. Als wesentlicher Nachteil gilt, dass Dihydralazin einen nur gering vasodilatativen Effekt auf die strukturell veränderten pulmonalen Gefäße bei gleichzeitig starker Wirkung an den intakten extrapulmonalen Gefäßen hat. Die Gefahr besteht in einer unerwünschten Abnahme der systemischen arteriellen Blutdruckwerte. Gleichzeitig wird der arterielle Baroreflex aktiviert mit konsekutiver Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens. Diese Reaktion kann einen weiteren Anstieg des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes zur Folge haben. Die Zunahme der Druck- und Volumenarbeit stellt eine Mehrbelastung des rechten Ventrikels dar. Auch die koronare Durchblutung des rechten Ventrikels kann einerseits durch die erhöhte Wandspannung, andererseits durch die arterielle Hypotonie abnehmen. Als weiterer negativer Effekt kann es durch die nicht selektive Vasodilatation zu einer Zunahme des transpulmonalen Shuntflusses bzw. zu einer Störung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse mit entsprechender Beeinträchtigung des Gasaustausches kommen. Zusammenfassend ist aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils die Anwendung von Kalziumantagonisten bzw. vasodilatativen Prostanoiden der früher durchaus verbreiteten Anwendung von Dihydralazin deutlich überlegen.

Adenosin

Über die Okkupation der in der Lungenstrombahn vorhandenen Adenosinrezeptoren bewirkt das Adenosin bei intravenöser Applikation eine starke und nicht selektive Vasodilatation ohne negativ-inotrope Effekte auf das Herz. Durch seine extrem kurze Halbwertszeit kommt es zu einem prompten Wirkungseintritt. Aufgrund seiner guten Steuerbarkeit wird es zur Testung der Reaktivität der Pulmonalgefäße vor allem in den USA eingesetzt und hat dort die risikoreichere Testung mit Kalziumantagonisten abgelöst. In der Langzeitthe-

rapie spielt diese Substanz trotz der geringeren Kosten, aufgrund der deutlichen Überlegenheit der vasodilatierenden Prostanoiden, keine Rolle.

„Angiotensin-converting-enzyme“-Inhibitoren

Für die beiden ACE-Inhibitoren Enalapril und Captopril konnte eine vasorelaxierende Wirkung in der Lungengstrombahn mit Antagonisierung der hypoxischen Vasokonstriktion nachgewiesen werden. Wesentlicher Nachteil dieser Substanzgruppe ist die mangelhafte pulmonale Selektivität mit erwartungsgemäß starken Effekten auf den peripheren Widerstand. Aufgrund der schlechten linksventrikulären Füllung ist daher bei Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie die systemische Hypotension die häufigste Nebenwirkung, die zum Ausschluss der Substanz aus dem Therapieregime führt. Generell ist festzuhalten, dass der Nutzen dieser Substanzgruppe bislang in keiner Langzeitstudie belegt werden konnte. Eine Therapieempfehlung ist daher z. Z. nicht möglich.

Phosphodiesteraseinhibitoren

Phosphodiesterasen katalysieren den Abbau der „second messenger“ cAMP und cGMP in den glatten Muskelzellen und limitieren daher den gefäßerweiternden Effekt der rezeptoroperierten Vasodilatoren in verschiedenen Strombahnen (s. Abb. 29-25). Eine Inhibition dieser Enzyme führt zu einem zytoplasmatischen Anstieg der cAMP- bzw. cGMP-Spiegel mit dem Resultat einer Vasodilatation. Weiterhin wird die Sekretion von inflammatorischen Mediatoren in aktivierten Entzündungszellen gehemmt.

Inzwischen sind 7 Isoenzymfamilien der Phosphodiesterasen mit jeweils verschiedenen Untertypen identifiziert, und es wird daran gearbeitet, das spezifische Isoenzymverteilungsmuster in der Vaskularisation der Lunge zu charakterisieren. Ziel dieser Bemühungen ist es, einen Phosphodiesteraseinhibitor mit optimaler pulmonaler Selektivität bei minimalen systemischen Nebenwirkungen zu entwickeln.

Experimentell konnte durch eine Hemmung der Phosphodiesteraseisoenzyme 3, 4 und 5 der positive Effekt auf den pulmonal-vaskulären Widerstand an verschiedenen Modellen der pulmonalen Hypertonie bereits genutzt werden. An einem Modell der pulmonalen Hypertonie konnte insbesondere belegt werden, dass der Einsatz eines dualselektiven PDE-Inhibitors der Klassen 3 und 4 (Zardaverin) zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung und -verlängerung des Effektes von inhalativem Prostazyklin und Ilomedin führte (Abb. 29-29).

Die klinische Anwendbarkeit der neuen Phosphodiesteraseinhibitoren scheidet bislang an den erheblichen neurologischen und gastrointestinalen sowie kardiotropen Nebenwirkungen. Bislang stehen somit zur klinischen Anwendung nur Phosphodiesteraseinhibitoren

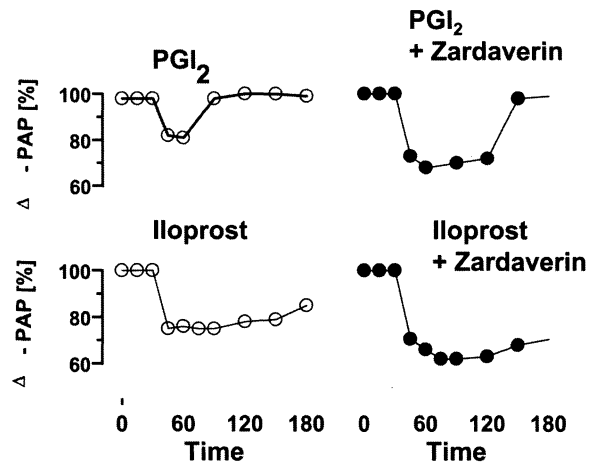


Abb. 29-29. Amplifikation des Therapieeffektes inhalativer Vasodilanzien durch Kombination mit selektiven PDE-Inhibitoren. An einem experimentellen Modell der pulmonalen Hypertonie wurde der Effekt von vasodilatierenden Prostanoiden (Prostazyklin und Iloprost) auf den pulmonal-arteriellen Mitteldruck in Gegenwart und Abwesenheit eines PDE-3,4-spezifischen Phosphodiesteraseinhibitors (Zardaverin) untersucht. Das inhalative Iloprost ist sowohl stärker als auch länger wirksam als das Prostazyklin. Bei gleichzeitiger Inhibition des Second-messenger-Katabolismus durch Zardaverin kommt es zu einer weiteren Verstärkung und Verlängerung der pulmonal-vaskulären Widerstandssenkung

zur Verfügung, die weder eine pulmonale Selektivität noch eine Spezifität für bestimmte Isoenzyme besitzen (Pentoxifyllin, Enoxymon, Dipyridamol, Theophyllin). Interessanterweise wird eine solche Selektivität nach ersten Anwendungen für den PDE V-Inhibitor Sildenafil vermutet.

■ **Theophyllin.** Im Hinblick auf die chronische pulmonale Hypertonie wurde bislang nur der Effekt des Theophyllins genauer untersucht. Neben den Effekten auf die Grunderkrankung, etwa bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, konnte ein reduzierender Effekt auf den pulmonal-arteriellen Druck und eine positiv-inotrope Wirkung des Theophyllins nachgewiesen werden. Theophyllin reduziert bei oraler Applikation allerdings die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion mit dem Risiko eines p_aO_2 -Abfalls. Zum Effekt des Theophyllins auf die Kernparameter der pulmonalen Hämodynamik liegen bislang nur Akutuntersuchungen mit Rechtsherzkathetermessungen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung vor. Hier kommt es zu einer Abnahme des Pulmonalarteriendruckes und des pulmonal-vaskulären Widerstandes bei Theophyllinserumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich (15 $\mu\text{g/ml}$), und zwar nur bei Patienten, die eine auf O_2 -Atmung reversible pulmonale Hypertonieform aufweisen. Es ist weiterhin belegt, dass auch bei einer 6-monatigen oralen Therapie diese Wirkung erhalten bleibt, bei gleichzeitiger Verbesserung der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels.

Trotzdem fehlt der Beweis einer Lebensverlängerung bei diesen Patienten.

Die Anwendungsempfehlung der Theophyllinbehandlung bleibt zusammenfassend bislang auf das Kollektiv der chronischen pulmonalen Hypertonie mit zugrunde liegender chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung beschränkt. Bei den schweren Formen der pulmonalen Hypertonie tritt das Risiko der systemischen Nebenwirkungen insbesondere in Form von Herzrhythmusstörungen in den Vordergrund.

Katecholamine, β_2 -Mimetika und β -Blocker

Der Effekt von Katecholaminen auf den pulmonal-vaskulären Widerstand ist schwer vorhersehbar. Während α_1 - und α_2 -Rezeptoren einen vasokonstriktiven Effekt vermitteln, kommt es bei überwiegender Okkupation von β_2 -Rezeptoren zu einem vasodilatativen Effekt. Die Reaktion des pulmonalen Gefäßsystems auf Katecholamine scheint auch wesentlich vom Ruhetonus der vasculären Muskelzellen abzuhängen. In einer tierexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass Katecholamine bei niedrigem Ruhetonus eine deutliche vasokonstriktori-sche Wirkung über ihren Effekt auf α_1 - und α_2 -Rezeptoren entfalten, während bei erhöhtem Ruhetonus (Präkonstriktion) eine Vasodilatation unter Vermittlung von β_2 -Rezeptoren zustande kam. Obgleich zu diesem Aspekt gesicherte klinische Daten noch ausstehen, kann davon ausgegangen werden, dass in der präkonstrin-gierten Lungenstrombahn von Patienten mit chroni-scher pulmonaler Hypertonie sowohl endogene Katecholamine als auch unter intensivmedizinischen Bedin-gungen zugeführte exogene Katecholaminpräparate (Adrenalin) den pulmonalen Vasotonus im Sinne einer Abnahme des Gefäßwiderstandes beeinflussen. Der überwiegende α -Agonist Noradrenalin ist dagegen als ein potenter Vasokonstriktor in der Lungenstrombahn anzusehen und sollte deshalb nach Möglichkeit vermieden werden. Der nachteilige Effekt von β -Blockern bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie lässt sich mit der Argumentation begründen, dass endogene adrenalin-vermittelte Vasodilatationseffekte durch den β -Blocker inhibiert werden und gleichzeitig die Kontraktionskraft des rechten Ventrikels beeinträchtigt wird.

Grundsätzlich ist der Einsatz von Katecholaminen bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie jedoch nur als intensivmedizinische Maßnahme zur Stützung der Hämodynamik unter Notfallbedingungen anzusehen. Ein Monitoring des Effektes auf den pulmonal-vaskulären Widerstand, insbesondere bei Notwendigkeit des Einsatz von Noradrenalin (z. B. in der Therapie des septischen Schocks), sollte nach Möglichkeit mit einem Rechtsherzkatheter erfolgen.

Der systemische Einsatz von β_2 -Mimetika (intra-venös, subkutan, oral) ist bislang nur bei einem Unter-kollektiv der Patienten mit chronisch-obstruktiven Lun-generkrankungen und sekundärer pulmonaler Hyperto-

nie etabliert. Bei diesem Behandlungskonzept steht al-lerdings die broncholytische Wirkung im Vordergrund, da gesicherte klinische Daten zum Effekt der β_2 -Mimetika auf den pulmonalen Vasotonus und den Krankheits-verlauf noch fehlen. Nach den bisherigen Erfahrungen sind allerdings die β_2 -Mimetika in ihrer vasodilatativen Potenz den Prostanoiden deutlich unterlegen, bei gleich-zeitig verstärkten kardiotropen Nebenwirkungen.

Sauerstofflangzeittherapie und intermittierende Selbstbeatmung

Die O_2 -Langzeittherapie (s. Kap. 37) und die intermit-tierende Selbstbeatmung (s. Kap. 40) werden in eigen-ständigen Kapiteln behandelt.

29.5.2

Allgemeine Maßnahmen und operative Therapie

Diuretika

Unbestritten ist, dass ein dekompensiertes Cor pulmo-nale zur Volumenreduktion diuretisch behandelt wer-den muss. Eine Volumenretention im Endstadium der Erkrankung kann zu einer exzessiven Anhebung der rechtsventrikulären Vorlast führen mit der Konsequenz einer Leberstauung und den entsprechenden klinischen Befunden bis hin zum Leberversagen. Ödembildung und Aszites sind nicht nur auf die Rechtsherzinsuffi-zienz, sondern z. T. auch auf eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems mit erhöhtem Aldosteronspiegel zurückzuführen. Somit kann eine Kombination der üb-lichen Diuretika mit Aldosteronantagonisten (z. B. Aldaktone 50–200 mg/Tag) angezeigt sein. Zu beachten sind bei der diuretischen Therapie der chronischen pul-monalen Hypertonie die Risiken einer zu weit gehen-den Entwässerung. Unterschreitet der rechtsventrikulä-re Füllungsdruck eine kritische Schwelle, so kann der an die hohe Vorlast adaptierte rechte Ventrikel dekompen-sieren mit der Konsequenz eines Kreislaufzusammen-bruchs. Regelmäßig zu kontrollieren ist weiterhin der Kaliumspiegel unter der diuretischen Therapie, um Rhythmusstörungen in diesem kardial grenzwertigen Patientenkollektiv zu vermeiden.

Positiv-inotrope Substanzen

Strittig ist noch immer die Frage einer Digitalisierung bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie. Nach einer randomisierten placebokontrollierten Dop-pelblindstudie ist eine Digitalisierung beim chroni-schen Cor pulmonale nur dann erfolgversprechend, wenn gleichzeitig eine Einschränkung der linksventri-kulären Funktion vorliegt. In jedem Fall ist eine Digita-lisierung berechtigt, wenn eine tachykarde Form des Vorhofflimmerns behandlungsbedürftig erscheint. Es ist darauf zu achten, dass Digitalis gerade im Zusam-menhang mit einer arteriellen Hypoxämie eine gestei-

gerter arrhythmogener Potenz besitzt, die zu erheblichen Komplikationen führen kann.

Antikoagulation

Nach Ausschluss der üblichen Kontraindikation gilt die Antikoagulation mit Marcumar bzw. Heparin als gesichertes Therapieprinzip bei der schweren pulmonalen Hypertonie. Die Indikationsstellung basiert zum einen bei den thromboembolisch bedingten Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie auf einer Reduktion des Rezidivrisikos und bei den chronischen pulmonalen Hypertonieformen mit nicht thromboembolischer Genese auf den folgenden Aspekten:

- erhöhtes Risiko einer In-situ-Thrombosierung durch den veränderten Blutfluss in den verengten und deformierten Lungengefäßen,
- erhöhte Thromboserisiko durch venöse Stasis, Dilatation des rechten Ventrikels und Begrenzung der körperlichen Aktivität,
- Reduktion der zirkulierenden Thrombin- und Fibrinogenspaltprodukte, die als Wachstumsfaktoren an der Pathogenese des vaskulären Remodelling beteiligt sein könnten.

Aderlass

Bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie ist ein Aderlass mit isovolämischer Hämodilution bei Hämatokritwerten um 60% angezeigt. Der optimale Hämatokrit ist allerdings bei diesen Patienten nicht bekannt. Bei schweren Formen der pulmonalen Hypertonie ist das Risiko einer akuten hämodynamischen Dekompensation durch zu plötzliche Senkung der rechtsventrikulären Vorlast zu bedenken.

Lungentransplantation

Die Lungentransplantation und die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation sind bislang überwiegend bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie durchgeführt worden. Da die Überlebensrate nach beiden Eingriffen ungefähr gleich ist, spricht die begrenzte Verfügbarkeit von Herz-Lungen-Transplantaten für eine bevorzugte Anwendung der Lungentransplantation. Selbst eine schon weitgehend eingeschränkte rechtsventrikuläre Pumpfunktion verbessert sich wesentlich sowohl nach einer einseitigen als auch nach einer beidseitigen Lungentransplantation (s. auch Kap. 40).

Atriale Septostomie

Erste klinische Erfahrungen bei einer begrenzten Anzahl von Patienten liegen bislang zur Technik der atrialen Septostomie bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie vor. Diese Maßnahme gilt entweder als Überbrückungsstrategie vor einer geplanten Lungentransplantation oder aber als Alternative zum Organersatz. Das Prinzip des Eingriffs beruht auf einer Perforation des Vorhofseptums mithilfe eines Ballonkatheters

oder einer Katheterklinge. Aufgrund der pathologischen Druckverhältnisse im rechten Vorhof kommt es zu einem je nach dem Ausmaß der Perforation mehr oder weniger ausgeprägten Rechts-links-Shunt. Erwünscht ist die damit verbundene Entlastung des rechten Ventrikels und die Zunahme des Herzminutenvolumens. Als wesentliche Nebenwirkung kommt es zu einem deutlichen Abfall der arteriellen Sättigung, dessen nachteiliger Effekt auf die periphere O₂-Versorgung allerdings zumeist durch die Zunahme des Herzminutenvolumens kompensiert wird. Dennoch wird die Sterblichkeit aufgrund dieses Eingriffes mit ca. 16% angegeben.

Als Indikationsstellung für den Eingriff gilt:

- das nachgewiesene Versagen einer Therapie mit chronischer Prostazyklininfusion oder Ilomedin-inhalation,
- ein Abfall des „cardiac index“ unter 1,8 l/min/m²,
- S_aO₂ ohne O₂-Insufflation von über 90% vor dem Eingriff,
- CVP unter 20 mmHg (sonst zu hohe Mortalität).

Zusammenfassend liegen zu dieser Therapiemaßnahme allerdings bislang zu wenig klinische Erfahrungen vor, um eine allgemeine Therapieempfehlung auszusprechen.

29.5.3

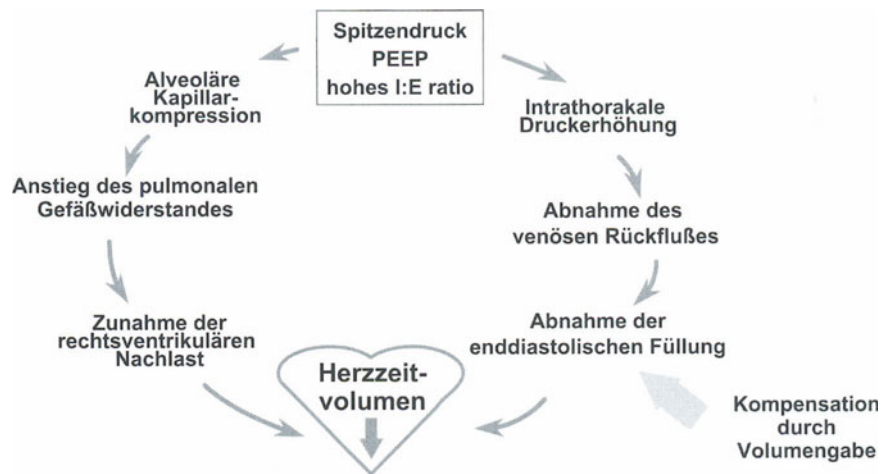
Maschinelle Beatmung

Bei den verschiedenen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie kann sich aus unterschiedlichsten klinischen Konstellationen heraus die Notwendigkeit einer zeitlich begrenzten maschinellen Beatmung zur Überbrückung einer Notfallsituation ergeben. Die zu kompensierende Funktionsstörung beruht dabei zumeist auf einer intermittierenden Exazerbation der Grunderkrankung mit pulmonaler Hypertonie oder einer akut pulmonal-hypertensiven Krise, etwa durch die Manifestation einer Pneumonie bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie.

Die hämodynamischen Effekte einer maschinellen Beatmung auf den pulmonal-vaskulären Widerstand sind gerade bei Patienten mit vorbestehender chronisch-pulmonaler Hypertonie von großer Bedeutung (Abb. 29-30). Es müssen folgende Besonderheiten beachtet werden:

- Unter einer Überdruckbeatmung nimmt der venöse Rückstrom ab, sodass es zu einer Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens kommt.
- Bei einem chronisch druckbelasteten rechten Ventrikel kann die Volumenverschiebung über eine verminderte Füllung des rechten Ventrikels zu einer deutlichen Abnahme des Herzzeitvolumens führen.
- Darüber hinaus kann ein hoher Intraalveolardruck unter den Bedingungen einer mechanischen Beat-

Abb. 29-30. Schematische Darstellung der nachteiligen Effekte von Parametern der invasiven Beatmungsformen auf den pulmonal-vaskulären Widerstand, die rechtsventrikuläre Füllung und letztlich auf das Herzzeitvolumen. Eine Erhöhung der rechtsventrikulären Vorlast durch Volumengabe kann zur Kompensation eines Rechts-herzversagens in dieser Situation notwendig werden



mung wegen der relativ niedrigen Perfusionsdrücke im kleinen Kreislauf zu einer Kapillarkompression mit Perfusionseinschränkung führen.

Besonders ausgeprägt ist die damit verbundene Anhebung des pulmonal-vaskulären Widerstandes unter den Bedingungen der PEEP-Beatmung, wenn die intraalveoläre Druckerhöhung auch während der Expiration persistiert. Es kommt also gleichzeitig zu einer Abnahme der rechtsventrikulären Vorlast und einer widerstandsbedingten Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Hieraus resultiert eine Abnahme des Schlagvolumens mit einem erhöhten endsystolischen Volumen, die Ejektionsfraktion ist erniedrigt.

! Die Abnahme des Herzzeitvolumens kann zu einer hämodynamischen Dekompensation mit systemischer Hypotonie führen, die evtl. durch eine Volumentherapie antagonisiert werden muss.

Die damit verbundene Erhöhung des Schlagvolumens geschieht auf Kosten eines gesteigerten enddiastolischen Volumens und einer weiter reduzierten Ejektionsfraktion.

Bei Patienten mit dekompensiertem chronischem Cor pulmonale mit akuter pulmonal-hypertensiver Krise sollte aufgrund der schwer kalkulierbaren Effekte von Beatmungsparametern (Spitzendruck, PEEP, Inspirations-Expirations-Verhältnis) und Volumenzufuhr ein hämodynamisches Monitoring erfolgen. Möglichkeiten zur Abschätzung des Herzminutenvolumens sind:

- Messung der gemischtvenösen O₂-Sättigung (S_vO₂),
- Echokardiographie,
- HZV-Messung mit dem Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter.

■ Nichtinvasive Beatmung. Atemhilfen und nichtinvasive Beatmungsformen haben bei ausreichender Effek-

tivität grundsätzlich den Vorrang; Durch die nasopharyngeale Applikation von 5–6 l/min angefeuchtetem O₂ kann man von einer Anhebung der inspiratorischen O₂-Konzentration auf 40% ausgehen. Dieser Prozentsatz kann deutlich erhöht werden bei Verwendung von Gesichtsmasken zur effektiveren O₂-Anreicherung der Inspirationsluft. Diese Maßnahme setzt einen kooperationsfähigen Patienten voraus, bei dem die Gasaustauschstörung und nicht das Versagen der Atempumpe im Vordergrund steht. Die nächste Stufe der Eskalation sind verschiedene Techniken der nichtinvasiven Beatmung (Abb. 29-31; s. auch Kap. 39).

Vorteil aller nichtinvasiven Beatmungstechniken gegenüber den invasiven Beatmungsformen sind die wesentlich geringeren Druckeffekte auf das alveoläre

1. Stufe einfache Atemhilfen

- Sauerstoffinsufflation**
- Nasensonde
 - Gesichtsmaske
 - Trachealkatheter



2. Stufe non-invasive Beatmung

Augmentierung der Spontanatmung

- CPAP (Continuous positive airway pressure)
- BiPAP (Bilevel positive airway pressure)
- PSV/ASB (Pressure support ventilation, Assisted spontaneous breathing)



3. Stufe invasive Beatmung

Intubation/Beatmungsparameter:

- druckkontrollierter Beatmungsmodus
- niedriges Inspirations-/Expirationsratio (I:E 1:2 → 1:4)
- exo-PEEP auf minimales Niveau titrieren
- Inspirationsdruck begrenzen
P_{max} < 30 cm H₂O

Abb. 29-31. Beatmungsstrategie bei pulmonaler Hypertonie

Kompartiment und damit auf den venösen Rückfluss und den pulmonal-vaskulären Widerstand.

■ **Invasive Beatmung.** Alle invasiven Beatmungsformen beinhalten bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie das Risiko einer akuten hämodynamischen Dekompensation. Die Beatmung erfolgt über Endotrachealtubus oder Trachealkanüle. Die beiden wesentlichen Grundformen der invasiven Beatmung sind die *volumenkontrollierte* und die *druckkontrollierte* Beatmung. Da gerade der Beatmungsspitzen- und -mittelwertdruck als wesentlicher Faktor der pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung und der Beatmung gilt, ist grundsätzlich der druckkontrollierten Beatmung Vorzug zu geben.

29.5.4

Therapieperspektiven

Vielversprechend ist die Möglichkeit einer pharmakologischen *Phosphodiesteraseinhibition* mit pulmonaler Selektivität. Eine weitere Therapieperspektive beruht auf der sich abzeichnenden Entwicklung von inhalativ oder systemisch applizierbarem *Antagonisten des Thromboxan und des Endothelins*. Mit diesen Ansätzen ist möglicherweise über den vasodilatativen Effekt hinaus ein Antagonismus des vaskulären Remodellings möglich.

Atriales natriuretisches Peptid

Auch das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist von seinem Wirkungsprofil her theoretisch zur Therapie der pulmonalen Hypertonie geeignet. Es hat eine gute pulmonal-vasodilatative Wirkung, wenngleich sie dem Effekt der Prostanoiden deutlich unterlegen ist. Gleichzeitig bietet das ANP aber einen deutlichen antiproliferativen Effekt und somit die Perspektive eines Anti-Remodelling-Medikamentes. So blockiert die Behandlung mit neutraler Endopeptidase, dem entscheidenden Degradationssystem für ANP, die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie im Tiermodell. Der Effekt der Endopeptidaseninhibition war auch dann nachweisbar, wenn die ANP-Plasmaspiegel nicht messbar anstiegen. Einschränkung muss allerdings festgestellt werden, dass ANP bei schweren Formen der pulmonalen Hypertonie bereits endogen in erhöhten Spiegeln produziert wird. Unklar ist deshalb, ob eine therapeutische Anhebung der Gewebekonzentration zu einer Besserung des Krankheitsbildes beitragen kann. Klinische Langzeitstudien zur Klärung dieser Frage stehen aus.

Kaliumkanalagonisten

Kaliumkanalagonisten können über eine Hyperpolarisation der kontraktilen Zellen eine Hemmung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auslösen und damit zu einer starken Vasodilatation beitragen. Bislang kann

nur der ATP-abhängige Kaliumkanal durch spezifische Agonisten vom Typ des Cromakalins spezifisch aktiviert werden, wobei die Wirkung jedoch keineswegs pulmonal selektiv ist. Dieser Kaliumkanal scheint nach der gegenwärtigen Arbeitshypothese auch das Effektor-system der hypoxieinduzierten Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) zu sein. Aus einem besseren Verständnis dieses Mechanismus könnten sich in der Zukunft spezifische pharmakologische Interventionsmöglichkeiten ergeben.

Leukotrienantagonisten

Sowohl bei Patienten mit primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie als auch in Modellen der sekundären pulmonalen Hypertonie wurde eine Überexpression von Enzymen der Leukotriensynthese nachgewiesen. Vor diesem Hintergrund könnte der Einsatz von Leukotrienantagonisten, welche gerade für die Therapie des Asthma bronchiale eine klinische Zulassung erhalten haben, günstige Effekte erwarten lassen. Bislang gibt es hierzu aber weder tierexperimentelle noch klinische Studien.

Gentherapie

Ähnlich wie bei der Mukoviszidose besteht bei einigen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie die Möglichkeit einer spezifischen und selektiven Intervention mithilfe der Gentherapie. Viele Befunde deuten darauf hin, dass zumindest bei einigen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie eine genetische Prädisposition zugrunde liegt. Beispielsweise wurde bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie eine verminderte endotheliale Expression der NO-Synthetase gefunden. Eine verminderte Expression dieses Enzyms konnte auch unter experimentellen Bedingungen im Rahmen einer Hypoxie nachgewiesen werden. So konnte bei der Ratte das endotheliale Gen für die konstitutive NO-Synthetase über ein adenovirales Vektorsystem in pulmonale Zellen transferiert werden, indem die genträgenden Viren inhalativ appliziert wurden. Die so behandelten Ratten zeigten keine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion mehr. Dieses Experiment zeigte die Praktikabilität molekularbiologischer Methoden zur selektiven Beeinflussung der pulmonalen Zirkulation.

Literatur

- Abenheim L, Moride Y, Brenot F et al. (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 335:609–616
- Adnot S, Andrivet P, Chabrier PE et al. (1989) Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 83:986–993
- Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B (1992) Short and long-term hemodynamic effects of captopril in pa-

- tients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest* 102:1407–1412
- Archer SL, Souil E, Dihn-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi E (1998) Molecular identification of the role of voltage-tagged K⁺ channels, Kv 1.5 and 2.1 in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potentials in rat arterial myocytes. *J Clin Invest* 10:1–12
- Archer SL, Kjaballah K, Humbert M, Weir EK, Fartoukh M, Simonneau G, Dinh-Yuan AT (1998) Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension associated with use of the anorectic agents fenfluramine and dexfenfluramine. *Am J Respir Crit Med* 157:594
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J (1989) The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 68:366–374
- Bärtsch P, Waber U, Haeberli A, Maggiorini M, Kriemler S, Oelz O, Straub WP (1987) Enhanced fibrin formation in high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 63:752–757
- Bärtsch P, Vock P, Maggiorini M et al. (1990) Respiratory symptoms, radiographic and physiologic correlations at high altitude. In: Coates G, Remmers J, Sutton J (eds) *Hypoxia: the Adaptations*. Decker, Toronto, pp 241–245
- Bärtsch P (1997) High altitude pulmonary edema. *Respiration* 64:435–443
- Barman SA (1995) Effect of catecholamines on pulmonary circulation at elevated vascular tone. *J Appl Physiol* 78:1452–1458
- Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS (1994) Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Int Med* 121:409–415
- Barst RJ, Rubin LJ, Long A and the Pulmonary Hypertension Study Group (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296–302
- Bartosik I, Eskilsson J, Scheja A, Abesson A (1996) Intermittent iloprost therapy of pulmonary hypertension in scleroderma – a pilot study (Letter). *Br J Rheumatol* 35:1187–1188
- Bartram SA, Denton CP, du Bois RM, Black CM (1995) Sustained improvement in scleroderma associated pulmonary hypertension following pulsed intravenous prostacyclin therapy. *Arthritis Rheum* 38:307
- Cargill RI, Lipworth BJ (1995) Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 50:183–185
- Carosi JA, McIntire LV (1993) Effects of cyclic strain on the production of vasoactive materials by cultured human and bovine endothelial cells. *Eur Respir J* 3:598–608
- Chapelier A, Vouhe P, Macchiarini P et al. (1993) Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:299–307
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE (1992) An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70–75
- Cool SD, Tuder RM, Voelekl NF (1997) Plexiform pulmonary vascular lesions in scleroderma and AIDS: is there a common pathogenesis? *Hum Pathol* 28:434–442
- Cremona G, Higgenbottam T (1995) Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 75:67A–71A
- Davis P, Burke G, Reid L (1986) The structure of the wall of the rat intraacinar pulmonary artery: an electron microscopic study of microdissected preparations. *Microvasc Res* 32:50–63
- Dickey BF, Myers AR (1988) Pulmonary manifestations of collagen-vascular diseases, vol 2, part 6. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*. McGraw-Hill, New York, pp 645–663
- Dinh-Xuan AT, Higgenbottam TW, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Wallwork J (1990) Impairment of pulmonary endothelium-dependent relaxations in patients with Eisenmenger's syndrome. *Br J Pharmacol* 99:9–10
- Erkan F, Cadvar T (1992) Pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am Rev Respir Dis* 146:232–239
- Gaßner A, Friedrich L, Vagner M, Pichler M (1985) Pulmonale Hypertonie bei chronischer Atemwegobstruktion. *Dtsch Med Wochenschr* 110:247–252
- Gaßner A, Friedrich L, Sommer G (1986) Ventrikuläre Rhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 111:1218–1220
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. (1993) Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328:1732–1739
- Giaid A, Saleh D (1995) Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333:214–221
- Grimminger F, Weissmann N, Spriesterbach R, Becker E, Rosseau S, Seeger W (1995) Effects of NADPH Oxidase-inhibitors on hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *Lung Cell Mol Biol* 268:747–752
- Hackett PH, Rennie D, Levine HD (1976) The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 11:1149–1154
- Haufe MC, Gerzer R, Weil J, Ernst JE, Theisen K (1988) Verapamil impairs secretion of stimulated atrial natriuretic factor in humans. *J Am Coll Cardiol* 11:1199–1203
- Herget J, Palecek F, Preclik P, Cermakova M, Vizek M, Petrovicka M (1981) Pulmonary hypertension induced by repeated pulmonary inflammation in the rat. *J Appl Physiol* 51:755–761
- Herve J, Launay JM, Scrobohaci ML et al. (1995) Increase plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 99:249–254
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P (1998) Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 11:1153–1166
- Higgenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J (1984) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1:1046–1047
- Higgenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AT, Ccaine N, Wallwork J (1993) The value of prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 70:366–370
- Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H (2000) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Eng J Med* 342:1866–1870
- Hochstrasser J, Nanzer A, Oelz O (1986) Das Höhenlungenödem in den Schweizer Alpen. Beobachtungen über Inzidenz, Klinik und Verlauf bei 50 Patienten der Jahre 1980–1984. *Schweiz Med Wochenschr* 116:866–873
- Humbert M, Monti G, Fartoukh M et al. (1998) Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 11:554–559
- Hyman AL, Kadowitz PJ (1979) Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin in the cat. *Circ Res* 45:404–409
- Ichonese F, Adrie C, Hurford WE, Zapol WM (1995) Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by Zaprinst in awake lambs. *J Appl Physiol* 78:1288–1295
- Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, Gerard RD, Zoldhelyi P, Collen D (1996) Adenoviral-mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J Clin Invest* 98:317–324
- Kalra L, Bone MF (1993) Effect of nifedipine on physiologic shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 94:419–423
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ (1995) Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 91:2028–2035
- Klinger JR, Petit RA, Warburton RR, Wrenn DS, Arnal F, Hill NS (1993) Neutral endopeptidase inhibition attenuates development of hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 75:1615–1623

- Kobayashi T, Koyama S, Kubo K, Fukushima M, Kusama S (1987) Clinical features of patients with high-altitude pulmonary edema in Japan. *Chest* 92:814–821
- Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman M (1996) Primary pulmonary hypertension as a risk factor for the development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest* 110:704–709
- Lee S, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL (1994) Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 266:46–52
- Lee S, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM (1998) Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101:927–934
- Loscalzo J (1995) Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 333:251–253
- Martin-Duran R, Larman M, Trugeda A et al. (1986) Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 57:859–863
- Mata J de la, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, Gomez-Reino JJ (1994) Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 37:1528–1533
- Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJM (1981) Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. *Ann Intern Med* 95:283–288
- McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM (1983) Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 127:437–441
- McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S (1994) Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 267:1921–1927
- Moncada S, Vane JR (1979) Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Engl J Med* 300:1142–1147
- Moncada S, Palmer R, Higgs E (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109–142
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF (1990) Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 81:1735–1743
- Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, W Seeger (1996) Aerosolised prostacyclin and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 124:820–824
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper M, Behr J, Kleber F-X, Seeger W, and the German PPH study group (2000) Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med* 132(6):435–443
- Ono S, Westcott JY, Voelkel NF (1992) PAF antagonists inhibit pulmonary vascular remodelling induced by hepobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 73:1084–1092
- Porter TR, Taylor DO, Cysan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, Mohanty PK (1993) Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 22:1418–1424
- Reeve HL, Archer SL, Weir EK (1997) Ion channels in the pulmonary vasculature. *Pulm Pharm Therap* 10:243–252
- Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH (1986) Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 105:499–502
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76–81
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. (1990) Treatment of pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 112:485–491
- Rubin LJ (1997) Current Concept – Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111–116
- Saadjian AY, Philip-Joet FE, Vestri R, Arnaud AG (1988) Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Europ Resp J* 1:716–720
- Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero L (1994) Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 89:1733–1744
- Singh I, Kapila CC, Khanna PK, Nanda RB, Rao BDP (1965) High-altitude pulmonary oedema. *Lancet* i:229–234
- Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW (1991) Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 100:1268–1271
- Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF (1994) Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 144:275–285
- Tuxen DV, Powles AC, Mathur PN, Pugsley SO, Campbell EJ (1984) Detrimental effects of hydralazine in patients with chronic airflow obstruction and pulmonary hypertension. A combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Rev Respir Dis* 129:388–395
- Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM (1998) Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 114:225–230
- Wagenvoort CA (1960) Vasoconstriction and medical hypertrophy in pulmonary hypertension. *Circulation* 22:535–546
- Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W (1993) Aerosolized prostacyclin reduces pulmonary artery pressure and improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Lancet* 342:961–962
- Walrath D, Schneider T, Pilch J, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W (1995) Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:724–730
- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG et al. (1994) Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89:1580–1586
- Winter RJ, Zhao L, Krausz T, Hughes JM (1991) Neutral endopeptidase 24.11 inhibition reduces pulmonary vascular remodeling in rats exposed to chronic hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 144:1342–1346
- Wood P (1958) Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20:557–570
- Wright L, Tudor RM, Wang J, Cool CD, Lepley RA, Voelkel NF (1998) 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 157:219–229
- Youngson C, Nurse C, Yeger H, Cutz E (1993) Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature* 365:153–155
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszowa M et al. (1998) Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 14:1400–1406
- Zapol W, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Boslaw C (1994) Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1375–1380