

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Neues über pulmonale Hypertension

Lang I

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(1-2), 21-29

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Neues über pulmonale Hypertension

I. Lang

Kurzfassung: Lungenhochdruck oder pulmonale Hypertension ist eine sogenannte „orphan disease“, eine Krankheit, die sich aufgrund ihrer Seltenheit in einer medizinischen Nischenposition befindet. Wegen der Komplexität von Diagnostik und Behandlung sowie den hohen Kosten der Therapie erfolgt die Versorgung von Patienten mit Lungenhochdruck in dafür spezialisierten Zentren. Die vorliegende Arbeit fällt in leicht

verständlicher Art Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertension zusammen. Eine umfassende aktuelle Bibliographie ergänzt die Übersicht.

Abstract: Pulmonary Hypertension. Pulmonary hypertension qualifies as an „orphan disease“. Because of complex algorithms for diagnosis and treat

ment, and high treatment costs, patients are referred to specialized centers. The present article summarizes recent knowledge on pathophysiology, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The appendix contains a detailed bibliography. **J Kardiol 2004; 11: 21–9.**

■ Einleitung

Die pulmonale Hypertension (PH) ist eine seltene, progressiv verlaufende Erkrankung multifaktorieller Ätiologie. Infolge anfangs milder und unspezifischer Symptome vergehen bis zur Diagnosestellung Jahre. Die PH ist durch eine Zunahme des Lungengefäßwiderstandes und eine Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks – in Ruhe > 25 mmHg und unter Belastung > 30 mmHg – gekennzeichnet. Hauptsymptome sind Belastungs dyspnoe, Thoraxschmerzen, Schwindel und, im fortgeschrittenen Stadium, Synkopen bei körperlicher Aktivität als Zeichen einer Einschränkung des Herzzeitvolumens. Bei unbehandelten Patienten kommt es innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung zu Rechtsherzversagen und Tod. Die Zweijahresmortalität lag zu Beginn der 1990er Jahre noch bei 50 % [1], dank der Entwicklung neuer Behandlungsoptionen in den letzten zehn Jahren hat sich die Prognose deutlich verbessert. In Anbetracht der therapeutischen Verbesserungen kommt einer frühen Diagnosestellung hohe Bedeutung zu.

■ Klassifikation

Im Rahmen eines WHO-Symposiums wurde 1998 in Evian/Frankreich auf Basis klinischer und pathophysiologischer Erkenntnisse der letzten 25 Jahre von internationalen Experten eine neue Klassifikation der PH erarbeitet [2]. Diese wurde im Juni 2003 im Rahmen des dritten WHO-Symposiums über pulmonale Hypertension überarbeitet (Tab. 1). Pathohistologische, genetische, molekularbiologische und klinische Aspekte haben die alte Klassifikation modifizieren lassen. Neu ist in der Nomenklatur, daß die primär pulmonale Hypertension (PPH) als idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie bezeichnet werden soll. Diese Änderung ist relevant, weil man das Konzept der primären im Gegensatz zur sekundären pulmonalen Hypertension verlassen will. Viele früher als sekundäre PH klassifizierte Erkrankungen werden als PAH in Verbindung mit anderen Krankheiten oder exogenen Noxen gereiht (Tab. 1). PAH in Verbindung mit signifikanter venöser oder kapillärer Gefäßpathologie beinhaltet die Venooclusive

Disease und die kapilläre Hämangiomatose, die auch gemeinsam in einer Lunge auftreten können.

■ Epidemiologie

Die pulmonale Hypertension ist eine seltene Erkrankung. Die jährliche Inzidenz der PPH liegt bei 1–2 Fällen pro Million [3], Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt 36 Jahre [4]. In mindestens 6 % der Fälle tritt die PPH familiär gehäuft auf, die Vererbung ist autosomal-dominant mit variabler Penetranz. Derzeit sind weltweit 94 Familien bekannt. Über die Inzidenz der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertension (CTEPH) gibt es keine Daten, es wird jedoch angenommen, daß die CTEPH um etwa ein Drittel häufiger vorkommt als die PPH [5].

■ Pathogenese der PH

Verschiedene primäre Pathomechanismen sind für die Entstehung der PH verantwortlich, die in ihrem Endstadium jedoch das einheitliche Bild eines obliterativen vaskulären Remodelings der Lungenarterien aufweist. Konzentrische Intimafibrose, Hypertrophie der Media sowie Fibroblastenproliferation der Adventitia, Thromben in den kleinen Pulmonalgefäßen und sogenannte „plexiforme Läsionen“, kleine glomeruläre Gefäßballen, stellen ein für alle PH-Formen in mehr oder weniger starker Ausprägung vorhandenes Muster dar. Aus Studien an PH-Familien wurde erkannt, daß die molekularbiologische Grundlage dieser Histopathologie eine gestörte Regulation im TGF-beta-Signaltransduktionsapparat ist [6–10]. Auch Mutationen im Serotonin-Transporter-Protein tragen zur Erkrankung bei [11]. Bei den hypoxisch getriggerten PH-Formen dürfte der Verlust der spannungsabhängigen Kaliumkanäle relevant sein, die auch durch Appetitzüglereinnahme kompromittiert werden [12]. Welche der TGF-beta-fernen Mechanismen (zum Beispiel niedrige Plasmaspiegel am vasoaktiven intestinalen Peptid [13]) kausal sind oder zusammenwirken können, ist unbekannt. Die anhaltende Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf mündet schließlich über eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation als Cor pulmonale in einer Rechtsherzinsuffizienz mit Rechtsherzversagen, der häufigsten Todesursache bei Patienten mit PAH.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: irene.lang@univie.ac.at

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertension (Venedig, 2003)

Pulmonalarterielle Hypertension (PAH)

- Idiopathisch (früher: primär pulmonale Hypertension [PPH])
- Familiär
- PAH in Verbindung mit
 - Kollagenosen (CVD)
 - Kongenitaler Herzerkrankung (CHD)
 - Portaler Hypertension
 - HIV
 - Medikamenten/Drogen
 - Anderen Faktoren
- PAH in Verbindung mit signifikanter venöser oder kapillärer Gefäßpathologie
- Persistierende pulmonale Hypertension bei Neugeborenen

Pulmonale Hypertension bei (linksventrikulärer) Herzerkrankung

- Atriale bzw. ventrikuläre Herzerkrankungen
- Herzklappenerkrankungen

Pulmonale Hypertension bei Lungenerkrankungen mit/ohne Hypoxämie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Zentrale alveoläre Hypoventilation
- Chronische Höhenexposition
- Entwicklungsbedingte Erkrankungen

Pulmonale Hypertension aufgrund chronisch thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen

- Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
- Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
- Pulmonalembolien durch
 - Tumor
 - Parasiten
 - Fremdkörper

Verschiedenes

- Sarkoidose
- Histiozytosis X
- Lymphangiomatosis
- Kompression der Lungengefäße (Adenopathie oder Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Tabelle 2: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertension

Klasse 1

Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 2

Patienten mit PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 3

Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 4

Patienten mit PH mit dem Unvermögen, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Funktionelle Beurteilung

Die funktionelle Beurteilung des Schweregrades der PH ist eines der wichtigsten Maße in der klinischen Betreuung von PH-Patienten. Die klassische Beurteilung basiert auf der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association Klasse I bis IV (NYHA I–IV; Tab. 2). Eine Verbesserung zu dieser Skala stellt der Sechs-Minuten-Gehtest dar, der einen guten prognostischen Aussagewert bietet [14]. Eine Gehstrecke < 150 m weist auf schwerste funktionelle Beeinträchtigungen hin, bei einer Gehstrecke von ≤ 300 m ist das Risiko zu sterben 2,4fach erhöht, bei > 332 m ist eine 3-Jahres-Überlebensrate von 20 % anzunehmen. Bei einem Oxygenierungsabfall ≥ 10 % während des Gehtests ist die Mortalität 2,9fach erhöht. Eine Gehstrecke < 350 m gilt an unserem und anderen [15] Zentren als Indikation für parenterale Prostazyklintherapie.

Diagnostik

Bei Verdacht auf PH erfolgt die Diagnose in erster Linie mittels zweidimensionaler Doppler-Echokardiographie. Sie erlaubt eine Abschätzung des systolischen Pulmonalarteriendruckes anhand des maximalen systolischen Druckgradienten an der Trikuspidalklappe, die Erfassung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie den Ausschluss von Klappenstenosen und linksventrikulären Funktionsstörungen. Außerdem dient sie der Größenbestimmung von rechtem Ventrikel und Vorhof. Liegt ein erhöhter Pulmonalarteriendruck vor, sollten ein Elektrokardiogramm, ein Lungenfunktionstest, ein Thoraxröntgen, eine hochauflösende und Multi-Detektor-Computertomographie (CT) und Ventilations-Perfusionsszintigraphie, ein Rechtsherzkatheter sowie laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden (Tab. 3). Die Pulmonalisangiographie bleibt CTEPH-Fällen vorbehalten, die zur pulmonalen (Thrombo-)Endarterektomie geplant sind (Tab. 3).

Entscheidend ist die Feststellung, ob eine postkapilläre (pulmonalvenöse) Hypertension oder eine präkapilläre PH (alle anderen Formen) vorliegt. Danach ist entscheidend zu klären, ob eine CTEPH oder eine PPH vorliegt.

CTEPH resultiert aus einzelnen oder multiplen Lungenembolien, ausgehend von tiefen Bein-Becken-Venenthrombosen. Normalerweise lösen sich pulmonale Thromboembolien völlig auf, und der natürliche Pulmonalkreislauf mit der normalen Hämodynamik wird wiederhergestellt. Bei Patienten mit CTEPH bleibt dieser Resolutionsprozeß aus, endothelialisierte Thromboembolien verschließen in Form langsam wachsender Massen den Lungenkreislauf. Daraus entsteht eine pulmonale Hypertension.

Bei der Mehrzahl der Patienten findet sich bei sorgfältiger, gezielter Befragung eine tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese. Allerdings fehlt zum Diagnosezeitpunkt bei mehr als 60 % der Patienten jeder klinische Hinweis auf eine stattgehabte tiefe Beinvenenthrombose [16]. Nach einem initialen thromboembolischen Ereignis, das symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen kann, erleben die Patienten eine monate- bis jahrelange symptomfreie Zeit, die scherzhaft als „Flitterwochenperiode“ bezeichnet wurde. Langsam kommt es aber zu wachsender Belastungs- und später Ruhedyspnoe. Bei allen Formen von PH spiegelt die fortschreitende klinische Verschlechterung den Verlust an rechtsventrikulärer Funktion wider.

■ Klinik

Das wichtigste Symptom der PH ist Belastungsdyspnoe. Andere Symptome sind Synkopen unklarer Genese, speziell nach körperlicher Anstrengung, Schwindel, Stenokardien, Hämoptysen. Der Schlüssel zur Diagnosestellung liegt darin, im Rahmen einer Dyspnoeabklärung mit normaler Lungenfunktion an die Diagnose PH zu denken.

Physikalische Untersuchung

Wenn das Rechtsventrikelversagen fehlt, sind die klinischen Befunde spärlich. Einziger konstanter Befund ist eine hörbare Trikuspidalinsuffizienz. Pulmonale Strömungsgeräusche entstehen in ektatischen Pulmonalarterienästen und können den Unerfahrenen täuschen.

EKG

Das EKG ist nicht diagnostisch. Mit dem Eintreten einer Rechtsventrikelfunktionsstörung entstehen Rechtsschenkelblock und Rechtslagetyp. Persistierende präkordial negative T-Wellen zeigen rechtsventrikulären Streß an. Die Standardergometrie (ohne begleitende Blutgasanalyse) ist vor dem Eintreten eines Rechtsventrikelversagens unauffällig.

Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Der Lungenfunktionstest ist bei CTEPH und PPH meistens normal. Ungefähr 20 % der CTEPH-Patienten haben ein restriktives Muster infolge von Parenchymvernarbungsprozessen [17]. In späteren Erkrankungsstadien entsteht eine Hypoxämie, bedingt durch intrapulmonale Shunts oder ein offenes Foramen ovale. Im Fall einer PH in Assoziation mit einer Lungenparenchymerkrankung ist die Lungenfunktion pathologisch.

Lungenröntgen

Das Thoraxröntgen zeigt bei der idiopathischen PAH klare Lungenfelder. Die Hili sind prominent, manchmal entsteht durch erweiterte zentrale Pulmonalgefäße der Eindruck, daß Lymphome oder andere Tumoren vorliegen könnten. Andererseits kann durch abrupte Kaliberschwankungen ein Bild entstehen, das von einer Pulmonalarterienagenesie nicht zu unterscheiden ist. Ein häufig beobachtetes Bild bei CTEPH-

Tabelle 3: Differentialdiagnostik

Methode	Ausschluß von
Ventilations-Perfusions-Scan	Thromboembolien
Multislice-CT	Thromboembolien
Pulmonalisangiographie	Bestätigung erreichbarer Thromben
Schlaflabor	Schlafapnoe-Syndrom
Auto-Antikörper-Tests, HIV-Test	Kollagenose
Leber-Funktionstests, Abdomen-Sonographie	Hepatitis, Zirrhose
Blutgasanalyse – Nachts – Unter Belastung	Hypoxie, Azidose
Echo mit Kontrast, TEE	Vitien, CMP

Patienten sind kleinere und größere Kavitationen, die oft spontan in alten Infarktarealen neu entstehen und wieder verschwinden. Letztere sind wegen der Möglichkeit von Infektionen im Auge zu behalten.

V/Q-Scan

Ein segmental positiver V/Q-Scan ist diagnostisch für CTEPH. Obwohl die CTEPH eine Gefäßerkrankung repräsentiert, ist neben dem Perfusionsscan ein Ventilationsscan durchzuführen. Ohne wenigstens einen segmentalen Defekt ist die Diagnose CTEPH nicht zu stellen. Es gilt, daß der Schweregrad der V/Q-mismatches nicht der Ausdehnung der Gefäßverschlüsse entspricht, sondern letztere klar unterschätzt.

Belastungstest

Ein Belastungstest mit arterieller Blutgasanalyse ist wichtig im Fall eines Patienten mit normalen Pulmonalarterienruhrücken und dem Verdacht auf einseitige CTEPH. Häufig ist bei solchen Patienten das erste Zeichen der Erkrankung die belastungsinduzierte arterielle Desaturierung.

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist sehr nützlich für die PH-Diagnostik. Obwohl der rechte Ventrikel durch TTE nicht exakt vermeßbar ist, sind interventrikuläre Septumbewegung, rechtsventrikuläre Kammermasse, Dicke der rechtsventrikulären freien Wand und Trikuspidalregurgitation gute Parameter zur Erfassung einer pulmonalen Hypertension. Weil die Bestimmung des Herzminutenvolumens zur Zeit nur schwer echokardiographisch abschätzbar ist, kann die Indikation zur Thromboendarterektomie oder die Einschätzung des Erfolgs einer Vasodilatatortherapie nicht auf nicht-invasiven pulmonalarteriellen Druckmessungen basieren. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist zur Diagnostik des offenen oder funktionell offenen Foramen ovale hilfreich und ermöglicht, atriale Septumdefekte auszuschließen. In 40 % der CTEPH-Patienten und seltenen Patienten mit schwerer PPH sind zentrale Thromben darzustellen.

Computertomographie (CT)

Die Spiral-CT-Untersuchung mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel ist ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel für die Diagnose der PH. Sie erfordert geübte Untersucher, die mit den sehr kleinen Gefäßdarstellungen umgehen und Strömungs- sowie Bindegewebsartefakte erkennen können. Wegen der limitierten Bildauflösung distal der Segmentarterien, kann man distale Gefäßverschlüsse nicht sehen. In diesen Fällen sowie in allen anderen liefert ein Mosaikperfusionsmuster wichtige Hinweise auf das Vorliegen von Perfusionsinäqualitäten und damit auf die CTEPH.

Lungenbiopsie

Wegen des Fehlens eines diagnostischen Histologiebefundes (siehe oben) ist die Lungenbiopsie nicht zielführend, sondern gefährlich.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ist in jedem Fall einer vermuteten pulmonalen Hypertension durchzuführen. Die Messung von systolischem, diastolischem und mittlerem Pulmonalarteriendruck, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output (CO) und Sauerstoffsättigungen ist wichtig für Shuntberechnungen und die Bestimmung der prognostisch entscheidenden Größen Lungengefäßwiderstand (PVR), Herzindex, Vorhofmitteldruck und gemischtvenöse Sättigung.

Hämodynamische Austestung

Obwohl nur wenig über die Pathogenese der PH bekannt ist und es Hinweise darauf gibt, daß die pulmonalarterielle Drucksteigerung die gemeinsame Endstrecke einer Reihe von Erkrankungen darstellt, scheint die akute Reaktion auf Vasodilatoren gut mit der zugrundeliegenden Pulmonalgefäßmorphologie zu korrelieren und somit einen wichtigen prognostischen Parameter darzustellen. Morphometrische Studien haben gezeigt, daß die Pulmonalgefäßreaktivität für Vasodilatoren abnimmt, wenn die Mediahypertrophie zurückgeht und gleichzeitig Intimafibrosierung und plexiforme Läsionen zunehmen. Als Responder werden jene Patienten angesehen, welche dabei mit einer Senkung des pulmonalen Mitteldrucks und/oder des pulmonalen Gefäßwiderstandes um mehr als 50 % bzw. Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter 40 mmHg oder um wenigstens 20 mmHg reagieren. Empfohlen werden Substanzen mit kurzer Halbwertszeit, vor allem inhalatives NO oder Iloprost.

Pulmonalarterienangiographie

Wenn eine pulmonale Thromboendarterektomie zur Diskussion steht, ist die Pulmonalarterienangiographie eine unverzichtbare Untersuchung. Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die Pulmonalarterienangiographie eine jedem Patienten zumutbare Untersuchung ist, wenn sie unter Einhaltung strenger Regeln durchgeführt wird. Ein venöser Zugang erfolgt von brachial, jugulär oder femoral. Eine initiale Kavographie soll eine kavale Thrombose oder Thrombus in Transit ausschließen. Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit hämodynamischer Messung geht der Angiographie voraus. Selektive Darstellungen und sparsame Verwendung von nichtionischen Kontrastmitteln sind verlangt. Die Gesamtmenge soll 100 ml nicht überschreiten, allerdings steht diese Faustregel in engem Zusammenhang mit der individuellen Hämodynamik. Die Wahl der angiographischen Methode liegt beim Untersucher. Die Blattfilmangiographie erfordert mehr Kontrastmittel, liefert aber eine größere Auflösung der Details, was bei besonderen Fragestellungen wichtig sein kann (vgl. Tab. 4).

■ Screening

Aufgrund der relativ unspezifischen Beschwerden im Frühstadium, wird die PH allgemein erst sehr spät diagnostiziert, wenn bereits irreversible Verschlüsse der Pulmonalgefäße vorliegen. Identifizierung und Screening von Risikopatienten

sind ein wichtiges Konzept der Zukunft. Im Frühstadium könnte die Erkrankung mit oraler Medikation behandelt werden. Daten von PAH-Kindern und Daten von Patienten nach pulmonaler Thromboendarterektomie einer CTEPH lassen vermuten, daß die Erkrankung bis zu einem gewissen Grad reversibel oder teilreversibel ist.

Eine im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien laufende prospektive Kohortenstudie orientiert sich am derzeitigen verfügbaren Wissen über Risikogruppen. Folgende Patienten werden als Patienten mit erhöhtem Risiko für PH definiert:

1. Korrigierte kongenitale Shuntvitien
2. Kollagenosen (SLE 10 %, SS oder CREST 15 %, MCTD 5 %)
3. Portale Hypertension/Lebererkrankung
4. HIV-Infektion
5. Z. n. Splenektomie
6. Ventrikulo-atrialer Shunt
7. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Osteomyelitis

Diese Patienten werden einer physikalischen Untersuchung, einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm, 6-Minuten-Gehtest und einem transthorakalen Echokardiogramm unterzogen. Bei Patienten ohne echokardiographische Zeichen einer PH wird eine Streßechokardiographie durchgeführt. Bei Begleiterkrankungen, die zur Einschränkung der Belastbarkeit führen, wird alternativ dazu eine Echokardiographie unter hypoxischen Verhältnissen durchgeführt.

■ Therapie der pulmonalen Hypertension

Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie besteht aus oraler Antikoagulation, Glykosiden, Diuretika, aber auch körperlicher Schonung. Glykoside werden zur Prävention von atrialen Arrhythmien eingesetzt. Da die Vorhofsystole aufgrund des erhöhten enddiastolischen Ventrikeldrucks entscheidend zur Ventrikelfüllung beiträgt, können atriale Arrhythmien tödlich verlaufen. Ein positiv-inotroper Effekt von Glykosiden auf den rechten Ventrikel konnte nicht gezeigt werden. Orale Antikoagulationen werden aufgrund des häufigen histopathologischen Befundes von Thromben in den kleinen Widerstandsgefäßen der Lunge eingesetzt. Zusätzlich kann es zu Thrombenbildung in den großen Pulmonalarterien kommen, was die Differentialdiagnose der PH erschwert [18]. Aus eigener Beobachtung

wissen wir, daß im transösophagealen Echo und bei Magnetresonanzenuntersuchungen Slow-Flow-Phänomene mit Sludging und Mikrokavitationen bei Patienten auftreten können, die Pulmonalgefäßwiderstände von über $1000 \text{ dynes} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ oder schlechte Rechtsventrikelfunktion mit Herzindizes unter 2 l/min.m^2 aufweisen. Bei diesen Patienten scheint die orale Antikoagulation die Bildung von Thromben in den Pulmonalgefäßen zu verhindern.

Diuretika werden zur Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Kaliumsparenden Diuretika, z. B. Spironolaktone, wird dabei speziell in Frühstadien der Erkrankung der Vorzug gegeben, weil ihre aldosteronantagonisierende Wirkung im Falle von Leberstauung erwünscht und eine tägliche Verabreichung möglich ist. Patienten sollten körperliche Anstrengung meiden, da diese zur dramatischen Steigerung des Pulmonalgefäßdrucks führen können. Schwangerschaft und die postpartale Periode können zu schwerwiegender Verschlechterung der PH führen, daher sind Geburtenkontrolle und die Vermeidung von Estrogen-Progesteron-Präparaten wichtige Maßnahmen bei jungen Frauen mit PH.

Kalziumkanalblocker

Diese sehr heterogene Gruppe von Substanzen verhindert den Kalziuminflux durch die langsamen Kalziumkanäle von Herz- und glatten Muskelzellen. Zu den Nebenwirkungen gehören Reizleitungsstörungen, negative Inotropie und eine reflektorische Steigerung des beta-adrenergen Tonus. Abgesehen von leichten Fällen von PH, bei Patienten mit außergewöhnlichem Responderstatus (PVR und MPAP-Reduktion unter Vasodilatation > 50 % oder Normalisierung der Pulmonalisdrukke), wird nicht empfohlen, hochdosierte Kalziumkanalblocker als Monotherapie einzusetzen.

Inotrop wirkende Substanzen

Dobutamin und Dopamin werden bei Rechtsherzinsuffizienz in Kombination mit Vasodilatoren eingesetzt. Phosphodiesterasehemmer finden in Zukunft zur Wirkungsverlängerung von cGMP und cAMP-beeinflussenden Medikamenten einen neuen Stellenwert [19]. Die Rolle von Levosimendan, einem Kaliumkanalöffner und Kalziumsensitizer in der Therapie der Rechtsherzinsuffizienz, wird derzeit untersucht.

Antikoagulierung

Es ist noch unklar, ob die Thrombose in den kleinen Lungengefäßen eine Rolle in der Pathogenese der PH spielt. Wagenvoort und Wagenvoort [20] analysierten *Post-mortem*-Lungen von 156 Patienten mit PPH. Bei 31 von 156 Patienten fanden sie organisierte Thromben in kleinen Pulmonalgefäßen. Thrombose könnte also ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der PH sein. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, daß Antikoagulation bei PH-Patienten das Leben verlängert [21, 22].

Orale Antikoagulierung mit Kourmadinen ist die Therapie der Wahl. Wegen chronischem Rechtsherzversagen und Gefahr einer Leberstauung mit Abfall der zirkulierenden plasmatischen Gerinnungsfaktoren, ist die „International Normalized Ratio“ zwischen 1,5 und 2,0 empfohlen. Die orale Antikoagulation wird auch parallel zur Langzeittherapie mit Prosta-

Tabelle 4: Differentialdiagnose PPH vs. CTEPH

PPH	CTEPH
Genetische Erkrankung	Wahrscheinlich kein genetischer Hintergrund
Männer:Frauen = 1:4	Männer:Frauen = 1:1
Langsam progredient	Episodisch
V/Q nonsegmental	V/Q segmental
Vaskuläres „Pruning“	Vaskuläre Irregularitäten
Proximale Thromben ähneln CTEPH	Distale Erkrankung ähneln PPH
Vasodilatoren, Lungen-transplantation	Pulmonale (Thromb-)Endarteriektomie (PEA)

zyklen eingesetzt. Unter bestimmten Umständen kann die Antikoagulation mit subkutanen niedermolekularen Heparinen durchgeführt werden. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob eine Langzeittherapie mit Plättchenantagonisten, wie z. B. Glykoprotein-Rezeptor-IIb/IIIa-Blockern oder Clopidogrel, ebenso erfolgreich sein könnte wie eine Koumadintherapie.

Prostaglandine

Die Vasodilatatortherapie ist eine echte Alternative zur Transplantation geworden [23]. Geeignete Patienten erhalten eine kontinuierliche intravenöse Prostazyklintherapie unter Verwendung einer Infusionspumpe. Die Verwendung von Prostaglandinen basiert auf der Beobachtung, daß es bei der PH zu einem Ungleichgewicht zwischen Thromboxan- und Prostazyklinmetaboliten kommt [24], und auf dem Nachweis vom Verlust der Prostazyklinsynthese im pulmonalen Gefäßbett [25]. Prostaglandine vermindern den pulmonalarteriellen Druck, steigern die Herzauswurfleistung, verbessern den systemischen Sauerstofftransport und können möglicherweise das Pulmonalgefäßremodelling rückgängig machen. Das Fehlen einer akuten Reaktion auf Prostaglandine schließt einen positiven Langzeiteffekt nicht aus. Eine sich entwickelnde Toleranz gegenüber Prostaglandinen scheint auf Dosiserhöhung anzusprechen.

Die Mediierung der Vasodilatation erfolgt durch die Aktivierung von spezifischen PGI₂-Membranrezeptoren, die an das Adenylat- und Guanylatzyklasesystem gekoppelt sind. Andere Wirkungen, ebenfalls von spezifischen Rezeptoren mediert, beinhalten die Inhibierung der Plättchenaktivierung und -aggregation, aber auch die Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen [26]. Häufige Nebenwirkungen sind kutanes Flushing sowie Kopf- und Sprunggelenkschmerzen, die üblicherweise wenige Minuten nach Absetzen der Infusion verschwinden. Manchmal kommt es zu Bradykardie und schwerer systemischer Hypotonie, seltener sind gastrointestinale Symptome.

Die Langzeitgabe von Epoprostenol (FlolanTM, Glaxo-Wellcome) ist eine aufwendige Prozedur und erfordert den vollen Einsatz des Patienten und des behandelnden Arztes. Diese Therapie sollte nur von Klinikern mit Erfahrung im Management von PH-Patienten eingesetzt werden. Derzeit besteht die Indikation für diese Behandlung bei Patienten in den funktionellen Klassen III oder IV der New York Heart Association, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen. Das Medikament wird ambulant mit Hilfe einer tragbaren, überdruckgesteuerten Infusionspumpe, die mit einem subklavischen oder jugulären permanenten Zentralvenenkatheter in Verbindung steht, verabreicht. Temporär kann auch ein periphervenöser Zugang verwendet werden. Die Infusionsrate wird unter Monitoring des Blutdrucks langsam in Schritten von $2 \text{ ng} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gesteigert, bis sich Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Hypotonie einstellen [23].

Die Dosis kann später je nach klinischem Bedarf und Verträglichkeit angepaßt werden. Vor allem ist dieses Vorgehen bei sehr schwer kranken Patienten erforderlich, da in diesen Fällen eine Rechtsherzkatheterisierung risikoreich und technisch schwierig ist. Vor ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten in Katheterpflege und Medikamentenzubereitung eingeschult.

Inhalatives Iloprost

Iloprost hat ein biphasisches plasmatisches Eliminationsprofil mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten. Nach Inhalation von Iloprostin-Aerosol haben kontinuierliche rechtsventrikuläre Druckmessungen eine signifikante Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes über 45 Minuten ergeben. Daher sollten Inhalationen in 90-Minuten-Intervallen erfolgen. In der doppelblinden, placebokontrollierten Multicenter-Studie (AIR) konnte eine signifikante Wirksamkeit von Iloprost gegenüber Placebo gezeigt werden. Es waren insgesamt 203 Patienten mit PPH, kollagenosenassoziiierter PH und nichtoperabler CTEPH eingeschlossen. Nach 3 Monaten war eine signifikante Überlegenheit der Iloprosttherapie am primären Endpunkt der Studie (Verbesserung der NYHA-Klasse und eine mindestens 10%ige Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke [27]) nachweisbar.

Treprostinil

Treprostinil wird subkutan verabreicht und zeigt eine ähnliche phänomenale hämodynamische Wirkung wie das i.v. verabreichte Prostazyklin. Allerdings wird seine Anwendung durch lokale Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle eingeschränkt [28].

Beraprost

Beraprost ist ein oral aktives Prostazyklin-Analogon, das bei leichter PAH (NYHA-Klasse I–II, ev. III) angewendet wird. In einer europäischen Studie konnte eine Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit PPH nachgewiesen werden, allerdings mußten dafür täglich mindestens 20 Tabletten eingenommen werden [29]. Ob Beraprost eine Marktzulassung erhalten wird, steht derzeit noch nicht fest.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Mit Bosentan steht der erste zugelassene duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist für die orale Behandlung der PH zur Verfügung. Endothelin wird bei der PH vermehrt gebildet und fördert die Vasokonstriktion und das Remodelling der Pulmonalgefäße durch Bindung an Endothelinrezeptoren (ET-A- und ET-B-Rezeptoren). Bosentan bietet dabei vasodilatatorische Effekte ohne Reflextachykardie und Verbesserung der endothelialen Funktion sowie antiinflammatorische und antifibrotische Eigenschaften.

In der randomisierten BREATHE-1-Studie an 213 Patienten mit PAH (PPH und sklerodermieassoziierte PH ohne Lungenfibrose) [30] konnten statistisch signifikante Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit gezeigt werden. Die Wirksamkeit zeigte sich in einer Verlängerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 44 m. Darüber hinaus verzögerte die Behandlung mit Bosentan signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, definiert als Therapieabbruch, Beginn einer Prostanoidtherapie, Hospitalisierung aufgrund der PH oder Tod, und führte zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Funktionsklasse. Bosentan erwies sich bisher als gut verträglich und sicher [31], mit Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit PAH [32]. Rund 6 % der in klinischen Studien mit Bosentan behandelten PAH-Patienten wie-

sen reversible Erhöhungen der Leberenzymwerte auf. Um eine effektive Therapie bei guter Verträglichkeit zu gewährleisten, muß daher eine Kontrolle der Transaminasen vor Behandlungsbeginn und anschließend in monatlichen Abständen erfolgen. Zudem sollte eine initiale Dosierung von $2 \times$ täglich 62,5 mg über 4 Wochen mit anschließender Erhöhung auf die Erhaltungsdosis von $2 \times$ täglich 125 mg gewählt werden.

Stickstoffmonoxid (NO)

NO (oder endothelium-derived relaxing factor, EDRF) ist ein potenter Vasodilatator [33]. NO aktiviert die Guanylatzyklase in pulmonalen glatten Gefäßmuskelzellen, wobei es durch Anstieg von cGMP und Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Relaxation von glatten Muskelzellen kommt. NO reagiert mit Oxyhämoglobin, was zur Bildung von Methämoglobin, Nitriten und Nitraten führt. Weil NO durch Hämoglobin inaktiviert wird, ist dessen vasorelaxierende Wirkung auf die abluminale Oberfläche des Endothels beschränkt. Durch Inhalation von NO erreicht NO die abluminalen pulmonalen Arteriolen, die an die Bronchiolen und Alveolen grenzen, über einen ähnlichen Weg wie Kohlenmonoxid.

Vor kurzem wurde gezeigt, daß NO bei verschiedenen hypertensiven Zuständen des Pulmonalgefäßbettes rasch und selektiv die Pulmonalgefäße dilatieren kann. Es findet daher bei hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion [34], persistierendem Lungenhochdruck bei Neugeborenen [35], kongenitalen Herzerkrankungen [36], adult respiratory distress syndrome (ARDS) [37], chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen [38] und PPH [39, 40] Verwendung. Die chronisch ambulante Applikation [41], sowohl in kontinuierlicher Form als auch in Form von „spikes“, ist derzeit im Frühstadium der klinischen Evaluierung [42]. Zur Steigerung der Wirksamkeit kann NO zusammen mit Phosphodiesteraseinhibitor-5 eingesetzt werden [43, 44].

Atriale Septostomie

Diese schrittweise atriale Septostomie durch Mansfield-Balons in zunehmender Größe basiert auf der Beobachtung, daß ein Rechts-Links-Shunt durch einen atrialen Septumdefekt bei schwerer PH von Vorteil sein kann. Indiziert ist diese Prozedur bei Rechtsherzversagen und Synkopen trotz maximaler konservativer Therapie, wenn die Ruhesauerstoffsättigung noch normal ist. Ziel ist eine Senkung des rechtsventrikulär enddiastolischen Druckes unter Aufrechterhaltung einer systemischen arteriellen Sauerstoffsättigung $> 75\%$ und eines linksventrikulär enddiastolischen Drucks < 18 mmHg. Sie ist auch akzeptabel als Überbrückung zu anderen Therapien und in hoffnungslosen Situationen, wo vasodilatierende Medikamente nicht zur Verfügung stehen [45]. Ob diese Methode durch fenestrierte interventionelle Devices verbessert werden kann, ist zu prüfen.

Pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA)

Diese Therapieform kommt exklusiv für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie in Frage. Die PEA ist eine klassische bilaterale Endarteriektomie, bei der der Thrombus und ein Teil der Gefäßmedia vom übrigen Gefäß abpräpariert werden. Die Operation wird am kardiopulmona-

len Bypass unter Hypothermie ($18-20^\circ\text{C}$) durchgeführt. Um dem oft sehr starken kollateralen Blutfluß über die Bronchialarterien zu entgehen, werden wiederholt 10–20minütige Kreislaufstillstände durchgeführt. Ziel des Eingriffs ist die komplette Endarteriektomie des gesamten thromboembolischen Materials. Die postoperative Betreuung ist entscheidend für den Operationserfolg. Mindestens 24 Stunden Ventilatortherapie und Flüssigkeitsrestriktion sind notwendig, um Reperfusionsschäden am endarteriektomierten Gefäßbett zu vermeiden. Das Reperfusionssödem nach PEA ist eine Form von akutem Lungenversagen, das durch Perfusion eines nicht funktionierenden Kapillarbettes in einem chronisch minderperfundiert gewesenen Segment hervorgerufen wird.

Kriterien für pulmonale Thrombendarteriektomie sind:

1. Chirurgisch erreichbarer Thrombus
2. Lungengefäßwiderstand in Ruhe von $> 300 \text{ dynes} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ oder ein inadäquat hoher Druckanstieg unter Belastung

An der Universitätsklinik Wien sind seit 1992 von Univ.-Prof. Dr. Walter Klepetko 77 Patienten thrombendarteriektomiert worden. Das mittlere Patientenalter war 56 ± 15 Jahre, die perioperative Mortalität betrug 13% , in der letzten Serie von 19 Patienten ist kein Patient verstorben. Bei sechs Patienten kam es zu keiner Widerstandssenkung im Pulmonalkreislauf. Bei zwei Patienten kam es zu einem neuerlichen pulmonalen Druckanstieg, in einem Fall nach einer Schwangerschaft, im anderen Fall nach einem ARDS bei septischer Peritonitis.

Transplantation

Die Lungentransplantation ist eine Therapiealternative für Patienten mit PH, die sich in den letzten 20 Jahren entwickelt hat. Durch Verbesserung der Technik und der immunsuppressiven Therapie sind heute Spenderorgane limitierend für die Anzahl durchführbarer Eingriffe. Weniger als 20% der potentiellen Organspender verfügen über transplantierbare Lungen. 1-, 3-, 5-, und 7-Jahres-Überlebensraten nach Lungentransplantation betragen $70,7\%$, $54,8\%$, $42,6\%$ und $31,9\%$ [46]. Kriterien für die Listung sind Patienten mit den NYHA-Klassen III und IV, pulmonalarteriellem Mitteldruck > 55 mmHg, rechtsatrialem Mitteldruck > 15 mmHg, Herzindex $< 2 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ und Versagen oder Nichtdurchführbarkeit einer Flolantherapie.

Die häufigste chirurgische Technik ist die Doppellungentransplantation, eine gleichzeitige Herztransplantation ist nur in Fällen von Eisenmenger-Syndrom mit nicht reparierbaren kardialen Defekten notwendig. Auch ein funktionell eingeschränkter rechter Ventrikel erholt sich vollständig nach dem Wegfallen einer erhöhten Nachlast. Akute Abstoßungen treten bei fast allen Transplantierten wenigstens einmal im Verlauf auf. Die Diagnose beruht auf transbronchialen Feinnadelbiopsien. Ungelöst ist die Problematik der chronischen Abstoßungsreaktion infolge des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms.

■ Behandlungsalgorithmen

Der in Abbildung 1 dargestellte Behandlungsalgorithmus ist nur für Patienten im funktionellen Stadium III oder IV

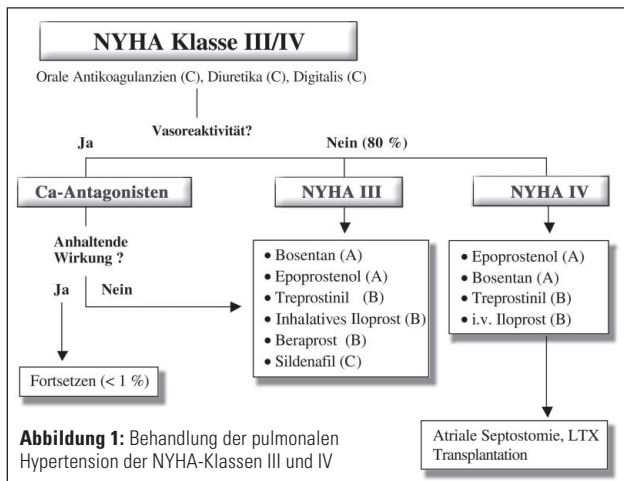


Abbildung 1: Behandlung der pulmonalen Hypertension der NYHA-Klassen III und IV

brauchbar, weil im Stadium I und II keine Daten zur Verfügung stehen. Die angegebenen Behandlungsstrategien sind nach dem gegenwärtigen Wissenstand aufgeschlüsselt als Evidenz A (zwei multizentrische randomisierte Studien beweisen Wirksamkeit der Behandlung), Evidenz B (eine multizentrische randomisierte Studie beweist Wirksamkeit der Behandlung) und Evidenz C (eine oder mehrere nichtrandomisierte Studien sprechen für die Wirksamkeit der Behandlung). Die Daten sind hauptsächlich auf die Diagnosegruppen idiopathische PAH, PAH assoziiert mit CVD, Anorektika oder HIV bezogen. Eine Übertragung dieser Empfehlung auf andere PH-Formen muß mit Vorsicht betrachtet werden. Entscheidend für die Therapieempfehlung ist die Einschätzung des klinischen Stadiums. So sehr die NYHA-Klassifizierung ein Standard für die Linksherzinsuffizienz ist, so wenig ist sie unkritisch bei PH-Patienten einsetzbar. Deshalb ist das in Abbildung 1 gezeigte Schema nur eingeschränkt verwertbar. Betroffene Patienten sollten an ein PH-Zentrum überwiesen werden.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Ungefähr 100.000 Menschen in Europa und den USA leiden an einer Form der pulmonalen Hypertension. Die ersten Symptome der Krankheit werden häufig nicht erkannt. Meistens wird die Krankheit erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertension erfordern hochspezialisierte Untersuchungen und Behandlungsstrategien, die in dafür ausgerichteten Fachkliniken zur Verfügung stehen und differenziert zur Anwendung kommen. Der dritte WHO-Weltkongreß für Lungenhochdruck, der im Juni 2003 in Venedig stattfand, hat die Suche nach Risikogruppen für Entwicklung eines Lungenhochdrucks unterstrichen. Frühdiagnose durch gezieltes Screening solcher Populationen könnte einen frühen Therapieeinsatz erlauben, und damit die Therapie der pulmonalen Hypertension entscheidend verbessern.

Literatur

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.

2. Rich S. Executive summary of the World Symposium on PPH. Verfügbar unter: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>. 1999.

3. Abenham L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *International Primary Pulmonary*

Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–16.

4. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 714–25.

5. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38: 543–6.

6. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–44.

7. Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92–102.

8. Newman JH, Wheeler L, Lane KB et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319–24.

9. Thomson J, Machado R, Pauculo M et al. Familial and sporadic primary pulmonary hypertension is caused by BMPR2 gene mutations resulting in haploinsufficiency of the bone morphogenetic protein type II receptor. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 149.

10. Tremblay RC, Thomson JR, Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325–34.

11. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141–50.

12. Weir EK, Reeve HL, Peterson DA, Michelakis ED, Nelson DP, Archer SL. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels. Thomas A. Neff lecture. *Chest* 1998; 114: 17S–22S.

13. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339–46.

14. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–92.

15. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–8.

16. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735–43.

17. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399–403.

18. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741–5.

19. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398–403.

20. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163–84.

21. Rich S, Kaufmann K, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.

22. Fuster V, Steele PM, Edwards ED, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.

23. Barst R, Rubin LJ, Long W et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1996; 334: 296–301.

24. Christman BW, McPherson CD, Newmann JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70–5.

25. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214–21.

26. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative Acute Effects of Adenosine and Prostacyclin in Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* 1995; 107: 54–7.

27. Olsczewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.

28. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–4.

29. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–502.

30. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.

31. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.

32. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247–54.

33. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.

34. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78: 427–35.

35. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818–9.

36. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447–53.

37. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399–405.

38. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouillou C et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 310–6.

39. Yung GL, Auger WR, Fedullo PF et al. Pulsed delivery of nitric oxide as an acute test of pulmonary vasoreactivity in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A161.

40. Yung GL, Newhart J, Johnson FW, Channick RN. Effect of inhaled nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension: comparison of a pulsed delivery system and face mask. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1999; 159: A161.

41. Goldman AP, Rees PG, Macrae DJ. Is it time to consider domiciliary nitric oxide? *Lancet* 1995; 345: 199–200.

42. Channick RN, Williams PJ, Newhart JW, Johnson FW, McIntyre D. Chronic inhaled nitric oxide in the outpatient treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A86.

43. Thebaud B, Saizou C, Farnoux C, Hartman JF, Mercier JC. Dipyridamole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, transiently improves the response to inhaled nitric oxide in two newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 300–3.

44. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1388–95.

45. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.

46. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report—1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656–68.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung