

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Alveoläre Hypoventilation und pulmonale Hypertonie

Desole S, Kähler CM

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2008; 15
(7-8), 236-242

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,-

Veranstaltungskalender

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

Alveoläre Hypoventilation und pulmonale Hypertonie

S. Desole, C. M. Kähler

Kurzfassung: Die alveoläre Hypoventilation ist eine Gasaustauschstörung zwischen der alveolären und der atmosphärischen Luft, basierend auf einer unzureichenden Ventilation des Alveolarraumes. Diese Austauschstörung bedingt eine für dieses Krankheitsbild spezifische Hyperkapnie sowie in weiterer Folge eine Hypoxämie, die mithilfe einer arteriellen Blutgasanalyse leicht festzustellen sind. Der alveolären Hypoventilation können verschiedenste Ursachen zugrunde liegen: so können Störungen des zentralen Atemantriebes, mechanisch-ventilatorische Beeinträchtigungen sowie das Adipositas-Hypoventilationssyndrom (OHS) zu einer alveolären Hypoventilation führen.

Im Rahmen einer alveolären Hypoventilation kann es auch zum Auftreten einer pulmonalen Hypertonie kommen (Gruppe III der revidierten Fassung der klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, Venedig 2003). Die Häufigkeit variiert je nach zugrunde liegender Ursache und kann zum Beispiel beim OHS bis zu 59 % betragen. Durch gezielte und individuell auf den Patienten angepasste therapeutische Maßnahmen können Patienten mit diesem Krankheitsbild

und assoziierter pulmonaler Hypertonie behandelt werden. Zum Einsatz kommen hierbei mechanische Ventilationshilfen, die zu einer wesentlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten führen.

Zur Diagnosestellung einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie muss die mögliche Differentialdiagnose einer alveolären Hypoventilation ausgeschlossen werden. Somit muss im Rahmen des diagnostischen Standard-Algorithmus der pulmonalen Hypertonie auf jeden Fall eine Blutgasanalyse durchgeführt werden.

Abstract: Alveolar Hypoventilation and Pulmonary Hypertension. Alveolar hypoventilation is defined as insufficient gas exchange between the alveolar and the atmospheric air due to a decreased ventilation of the alveolar space. This leads to hypercarbia and might further cause hypoxia. Both gas disturbances are easily detectable by arterial blood gas analysis.

Alveolar hypoventilation may occur due to several reasons such as disorders of the central respiratory

drive (i. e. primary alveolar hypoventilation or central alveolar hypoventilation), impairment of the mechanical-ventilatory system (i. e. deformities of the chest wall, pulmonary or neuromuscular diseases) or the obesity-hypoventilation-syndrome (OHS).

As alveolar hypoventilation is one of the possible underlying causes of pulmonary hypertension (as classified into group III of the revised Clinical Classification of Pulmonary Hypertension – Venice 2003) it has to be taken into consideration for the diagnosis of this disease. The incidence of pulmonary hypertension in alveolar hypoventilation disorders differs and is reported to be for example up to 59 % in the obesity hypoventilation syndrome. Blood gas analysis has to be included into the standard algorithm of diagnostic procedures of pulmonary hypertension.

The importance of the detection of alveolar hypoventilation as the cause of pulmonary hypertension is emphasized by the different treatment required: apart from the treatment of the underlying disease causing the alveolar hypoventilation patients should receive a specific and individual ventilatory assistance. **J Kardiologie 2008; 15: 236–42.**

■ Einleitung und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine komplexe chronische Erkrankung der Lunge, bei deren Entstehung und Verlauf Vasokonstriktion, thrombotische Gefäßveränderungen und Gefäßwand-Remodelling maßgeblich beteiligt sind [1]. Definitionsgemäß wird von einer pulmonalen Hypertonie gesprochen, wenn der pulmonale Mitteldruck in Ruhe 25 mmHg oder bei Belastung 30 mmHg überschreitet. Steigt ein in Ruhe normaler pulmonaler Druck erst bei Belastung übermäßig an, so wird von einer „latenten pulmonalen Hypertonie“ gesprochen [2].

Das pulmonale Gefäßsystem ist charakterisiert durch eine hohe Anpassungsfähigkeit an wechselnde Drucksituationen innerhalb des kleinen Kreislaufs. Der charakteristisch niedrige Widerstand in den Lungengefäßen kann auch bei hoher Steigerung des Blutflusses noch niedrig gehalten werden – zum Teil durch die Rekrutierung von ansonsten nicht vollständig belasteten Gefäßen. Auch die rechte Herzkammer zeigt unter gesunden Voraussetzungen eine große Anpassungsfähigkeit hinsichtlich Volumenkapazität, wohingegen Druck erhöhungen schlecht kompensiert werden können. Dies führt bei einer chronischen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und in der Folge durch den Wandumbau in den Lun-

gengefäßen unweigerlich über die erhöhte Nachlast zu einer Beeinträchtigung der Funktionalität des rechten Ventrikels. Kann anfangs das reduzierte Herzminutenvolumen zumindest in Ruhe noch durch Steigerung der Herzfrequenz und durch Steigerung des systolischen Blutdrucks kompensiert werden, so schwindet diese Anpassung mit steigendem Schweregrad der Erkrankung [3].

Jahrelang wurde zur Klassifikation der pulmonalen Hypertonie die Einteilung von Evian (1998) angewandt. Schwerpunkt dieser „Evian-Klassifikation“ war es, eine Einteilung zu kreieren, die die unterschiedlichen Typen der pulmonalen Hypertonie in therapeutisch und ätiologisch ähnliche Gruppen einzuteilen vermochte.

Im Jahr 2003 wurden schließlich im Rahmen der „3. Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie“ in Venedig einige Neuerungen und Modifikationen eingeführt (Tab. 1): In der Gruppe I wurde der zuvor geläufige Begriff „primäre pulmonale arterielle Hypertonie“ zugunsten der Untergruppen „idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie (iPAH)“ und „familiäre pulmonale arterielle Hypertonie (fPAH)“ verlassen. Auch die morphologisch der idiopathischen pulmonalen arteriellen Hypertonie ähnlichen Formen, nämlich die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOE) und die seltene pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) wurden nun in diese Gruppe verlagert. Weiters folgten auch eine Überarbeitung der Klassifikation der angeborenen „Links-Rechts-Shunts“ sowie eine neue Beurteilung der Risikofaktoren der pulmonalen Hypertonie [2, 4].

Die Gruppe I dieser international anerkannten „Venedig-Klassifikation“ beinhaltet somit zum einen alle Arten der pulmo-

Eingelangt am 6. Februar 2008; angenommen am 11. Februar 2008.

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Christian M. Kähler, Schwerpunkt Pneumologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: C.M.Kaehler@i-med.ac.at

Tabelle 1: Diagnostische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [2, 4]**Pulmonale arterielle Hypertonie**

- Idiopathisch (iPAH)
- Familiär (fPAH)
- Assoziiert mit (aPAH)
 - Kollagenosen
 - Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien
 - Portale Hypertension
 - HIV-Infektion
 - Drogen und Medikamente
 - Andere
- Assoziiert mit signifikanter venöser/kapillärer Beteiligung
 - Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
 - Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
- Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

- Linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen
- Linksseitige Klappenerkrankungen

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Interstitielle Lungenkrankheit
- Schlafapnoesyndrom
- Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
- Chronische Höhenexposition
- Pulmonale Entwicklungsstörungen

Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen

- Thromboembolie der proximalen Lungenarterien
- Obstruktion der distalen Lungenarterien
- Nichtthrombotische Lungenembolie (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)

Sonstiges

- Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangiomatose, Gefäßkompression von außen (Lymphknoten, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

nalenen arteriellen Hypertonie (PAH) ohne klar identifizierbaren Erkrankungsgrund als sogenannte idiopathische bzw. familiäre pulmonale arterielle Hypertonie (vormals „primäre PAH“) sowie eine zweite Untergruppe mit allen Arten der pulmonalen arteriellen Hypertonie, denen eine identifizierbare Ursache zugrunde liegt und die als morphologische Gemeinsamkeit Veränderungen in den kleinen muskulären Arteriolen der Lunge haben. Allen Subtypen der Gruppe I gemeinsam sind die histologischen Veränderungen, das klinische Erscheinungsbild sowie das positive Ansprechen auf eine kontinuierliche Epoprostenol-Infusion.

Zur Gruppe II hingegen gehören alle pulmonal-venösen Hypertoniearten, die aus Herzklappen- und Herzmuskeldefiziten des linken Herzens erwachsen können und denen therapeutisch mit myokardunterstützenden sowie mit Klappenmechanik verbessernden Mitteln entgegengewirkt werden kann. Eine Epoprostenolgabe scheint bei dieser Untergruppe kontraindiziert zu sein.

Gruppe III fasst alle Formen der pulmonalen Hypertonie zusammen, die durch Erkrankungen der Lunge und/oder durch Hypoxämie bedingt werden. Die Grundlage für diese Erscheinungsformen der pulmonalen Hypertonie ist eine inadäquate Oxygenierung des arteriellen Blutes. Gemeinsam ist diesen Formen eine eher moderate Zunahme des pulmonalen Druckes (mittlerer Pulmonaldruck meist unter 35 mmHg).

Zu den zugrunde liegenden Erkrankungen zählen obstruktive Lungenerkrankungen (z. B. COPD, zystische Fibrose, Bronchiektasien oder die Bronchiolitis obliterans), restriktive Lungenerkrankungen (z. B. Lungenfibrosen, Pneumokoniosen, neuromuskuläre Grunderkrankungen oder die Kyphoskoliose), schlafbezogene Erkrankungen (z. B. das obstruktive Schlafapnoesyndrom), Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation (zentrale alveoläre Hypoventilation, Adipositas-Hypoventilationssyndrom) auf die später noch näher eingegangen wird, chronische Höhenexposition sowie Entwicklungsstörungen der Lunge. Eine Langzeitsauerstofftherapie hat zumindest bei der im Rahmen einer COPD auftretenden pulmonalen Hypertonie positive Auswirkungen auf die Prognose zeigen können [4].

Zu Gruppe IV gehören all jene thrombotischen sowie thromboembolischen Ereignisse, die Lunge betreffend, die zu einer pulmonalen Hypertonie führen können. Bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) kann bei zentraler Lage des embolischen Verschlusses eine pulmonale Endarterektomie durchgeführt werden, die oftmals zu einer erheblichen Verbesserung der pulmonalen Hypertonie führt und derzeit als einziger kurativer Ansatz bei dieser Erkrankung gilt. Bei peripheren Verschlüssen der Pulmonalarterien wird derzeit in Studienprojekten versucht, mit pulmonal vasoaktiven Substanzen den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen [4]. Beide Formen profitieren von einer lebenslangen Antikoagulationstherapie. Auch nicht-thrombotische pulmonale Embolien, verursacht z. B. durch Tumorerkrankungen, Parasiten oder Fremdkörper, gehören seit der Venedig-Konferenz zu dieser Gruppe.

Zur Gruppe V werden in der revidierten Klassifikation alle Formen der pulmonalen Hypertonie gezählt, die durch verschiedenartigste Ursachen hervorgerufen werden. Zum Beispiel finden hier die pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Sarkoidose, einer Histiozytosis X, einer Lymphangioleomyomatose, sowie die pulmonale Hypertonie durch Kompression der pulmonalen Gefäße (durch Adenopathie, Tumor, Fibrosierende Mediastinitis) ihren Platz [2, 4].

■ Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie

Der Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie kann einerseits durch die Symptome des Patienten hervorgerufen werden, wie z. B. Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Schwächeanfälle bis hin zu Synkopen, pektanginöse Schmerzen und Hämoptysen, sowie durch körperliche Zeichen wie positiver Jugularisvenenpuls, parasternal prominenter rechtsventrikulärer Impuls, betonter 2. Herzton durch Akzentuierung der Pulmonaliskomponente, Systolikum im Sinne einer Trikuspidalinsuffizienz, Hepatomegalie und periphere Ödeme [1]. Allerdings kann ein diagnostisches Procedere in Hinblick auf eine pulmonale Hypertonie auch durch bekannte Risikofaktoren und/oder bei positiver Familienanamnese eingeleitet werden. Nicht selten ist es auch ein zufällig positiver Befund – im Rahmen einer anderweitigen Abklärung, die zum Diagnoseverdacht einer pulmonalen Hypertonie führt [2, 5]. Besteht nunmehr der Verdacht auf die Erkrankung, so sind natürlich eine ausführliche Anamnese (inklusive einer Medikamen-

ten- sowie einer Familienanamnese) und eine physikalische Untersuchung unabdingbar. Ein Elektrokardiogramm kann, muss aber nicht, erste Hinweise auf die Erkrankung geben [5].

Die transthorakale Echokardiographie ist eine sensitive und spezifische Methode zur Aufdeckung eines erhöhten pulmonalen Druckes und zur Beurteilung der Morphologie des Herzens. Bei Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung und zur Beurteilung eines möglichen Links-Rechts-Shunts sowie bei mittelschwerer pulmonaler Hypertonie sollte ein Rechtsherzkatheter durchgeführt werden [1, 2].

Besteht Anhalt für einen erhöhten pulmonalen Druck, so sollten mehrere Diagnoseschritte zum Ausschluss von eventuell zugrunde liegenden und bestenfalls behandelbaren Krankheiten eingeleitet werden. Untersuchungen wie die Lungenfunktionstestung (Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, Blutgasanalyse), Röntgenaufnahmen des Thorax sowie eine Computertomographie in „high-resolution-mode“ können Erkrankungen wie Emphysem, Fibrose, zystische Fibrose oder Kyphoskoliose als Ursache eines erhöhten Pulmonaldruckes ausschließen [2, 5, 6]. Weitere Untersuchungen sollten eine Leberfunktionstestung zum Ausschluss einer portopulmonalen Hypertonie, ein HIV-Test (HIV-related PAH), eine Auto-Antikörperbestimmung (PAH bei Kollagenosen) sowie CT, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und Angiographie bei möglichem Vorliegen einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie beinhalten [1, 2, 6].

Eine polysomnographische Untersuchung ermöglicht durch die Erfassung von nächtlichen Sauerstoff-Entsättigungen, von Apnoephasen und Arrhythmien und durch die Beurteilung von Schlafgewohnheiten, Schlafphasen und Schnarchen gegebenenfalls die Diagnose eines obstruktiven Schlafsyndroms oder eines Adipositas-Hypoventilationssyndroms in Verbindung mit einer alveolären Hypoventilation als Ursache der pulmonalen Hypertonie [7].

Wird eine bestehende pulmonale Hypertonie einer der Gruppen II–V der Venedig-Klassifikation zugeordnet, so steht eine weiterführende Diagnostik sowie eine spezifische Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung im Vordergrund. Können hingegen keine Erkrankungen als klare Ursachen der pulmonalen Hypertonie identifiziert werden, so ist die Diagnose einer idiopathischen pulmonalen arteriellen Hypertonie bei entsprechender Hämodynamik im Rechtsherzkatheter gerechtfertigt.

Bei leichter pulmonaler Hypertonie, d. h., wenn der systolische PAP unter 50 mmHg bleibt und die Zugehörigkeit zu den funktionellen NYHA-Klassen I oder maximal II gegeben ist, sollten mit dem Patienten 6-monatige Verlaufskontrollen (6-Minuten-Gehtest zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Echokardiographie, NYHA-Reklassifizierung und eventuell Spiroergometrie) vereinbart werden [2].

■ Die alveoläre Hypoventilation

Bei der alveolären Hypoventilation kommt es zu einer Minderbelüftung des Alveolarraumes, im Sinne eines unzureichenden Austausches zwischen der Alveolarluft und der

atmosphärischen Luft, sodass das vom Körper gebildete und den Alveolen zur Abgabe zugeführte Kohlendioxyd (CO_2) nicht vollständig abgeatmet werden kann. Da die Konzentration des CO_2 ventilationsabhängig ist, kommt es bei einer alveolären Hypoventilation zu einem Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdruckes (PaCO_2) im Sinne einer Hyperkapnie, sowie zu einer Steigerung des alveolären CO_2 -Partialdruckes (PACO_2). Da mit steigendem PACO_2 gleichzeitig der alveoläre Sauerstoffpartialdruck (PAO_2) sinkt, kommt es in der Folge auch zu einem herabgesetzten arteriellen O_2 -Partialdruck (PaO_2). Das primäre und unbedingte Charakteristikum einer alveolären Hypoventilation ist somit die arterielle Hyperkapnie [8], wenngleich die zusätzlich auftretende Hypoxämie das Bild der alveolären Hypoventilation zusätzlich verschlechtert. Während anfangs die Hypoxämie eine Vaskokonstriktion mit daraus resultierender Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes verursacht, kommt es bei chronischer Exposition gegenüber einer Hypoxämie zu strukturellen Veränderungen im pulmonalen Gefäßbett, das sogenannte „vascular remodelling“, die in einem erhöhten Gefäßwiderstand münden [9, 10]. Auch gibt es Hinweise dafür, dass die Hypoxämie der prominente Faktor in der Entstehung der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen ist, wenngleich eine signifikante pulmonale Hypertonie bei hypoxämischen Lungenerkrankungen nur bei gleichzeitiger Hyperkapnie zu entstehen scheint [11]. So ist unter diesen Voraussetzungen eine wesentliche positive Korrelation zwischen Hyperkapnie und dem pulmonal-arteriellen Druck (PAP) belegt worden [12, 13].

Der Einfluss eines erhöhten PaCO_2 in der Pathogenese des Lungenhochdrucks bei chronisch-hypoxämischen Lungenerkrankungen ist trotz zahlreicher Studien noch nicht gänzlich geklärt [14]. Während anfangs noch davon ausgegangen wurde, dass eine vorliegende Hyperkapnie die Umbauvorgänge an den Lungengefäßen direkt unterstützt, folgten in letzter Zeit dem widersprechende Studienergebnisse. Tatsächlich scheint eine isolierte Hyperkapnie nicht imstande zu sein, ein „vascular remodelling“ und/oder eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu verursachen [14]. Im Gegensatz dazu belegten Howell et al. sogar eine hemmende Wirkung der Hyperkapnie auf die Entwicklung einer Hypoxie-induzierten pulmonalen Hypertonie. Des Weiteren zeigten sich negative Effekte auf die Hypoxie-induzierte Angiogenese [15].

Die einer alveolären Hypoventilation zugrunde liegenden Störungen und Ursachen werden als „Hypoventilationssyndrome“ zusammengefasst (Tab. 2). Dazu gehören Störungen des

Tabelle 2: Ursachen einer alveolären Hypoventilation

Störungen des zentralen Atemantriebs

- Primäre (kongenitale) zentrale alveoläre Hypoventilation (CCHS)
- Zentrale alveoläre Hypoventilation
 - Schwere Schilddrüsenunterfunktion
 - Zentrálnervöse Störungen

Mechanisch-ventilatorische Beeinträchtigungen

- Brustwanddeformitäten (Kyphoskoliose)
- Lungenerkrankungen (COPD)
- Neuromuskuläre Erkrankungen
 - Myopathien/Neuropathien (Myasthenia gravis, Zwerchfellparese)

Adipositas-Hypoventilationssyndrom (OHS)

zentralen Atemantriebs, Brustwanddeformitäten, neuromuskuläre Erkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sowie das Adipositas-Hypoventilationssyndrom. Diese angeführten Erkrankungen sind somit gleichzeitig mögliche Ursachen einer durch eine alveoläre Hypoventilation bedingten pulmonalen Hypertonie (Untergruppe der Gruppe III der „Venedig-Klassifikation“), wenngleich betont werden muss, dass die COPD als eigene Untergruppe in diese Klassifikation eingegangen ist.

Störungen des zentralen Atemantriebs

Störungen des zentralen Atemantriebs können im Sinne einer sehr seltenen primären (angeborenen) zentralen alveolären Hypoventilation (CCHS, auch „Undine's Fluch-Syndrom“ genannt), bei der die Ursache der Erkrankung in einer genetischen Mutation liegt [16], und als „zentrale alveoläre Hypoventilation“ auftreten. Die erworbenen Formen können durch schwere Schilddrüsenunterfunktion sowie durch neurologische Erkrankungszustände (z. B. zerebrovaskuläre Störungen, posttraumatische Zustände, Neoplasien oder Überdosierungen ZNS-wirksamer Medikamente) bedingt sein.

Patienten mit einer „primären alveolären Hypoventilation“ zeigen eine fehlende oder stark beeinträchtigte Funktion der autonomen Atmungskontrolle ohne nachweisliche zentralnervöse, pulmonale oder neuromuskuläre Läsionen. Die Signale aus den im Hirnstamm situierten Chemorezeptoren für PaCO_2 , PaO_2 und pH können nicht verarbeitet werden [17]. Die Hypoventilation ist besonders während des Schlafes ausgeprägt. Die Betroffenen können zwar im wachen Zustand bewusst durch eine Hyperventilation die arterielle Hyperkapnie normalisieren, jedoch müssen Sauerstoffsättigung und CO_2 in der Ausatemluft je nach Schweregrad der Erkrankung mehr oder minder fortlaufend monitorisiert werden. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen im Sinne einer pulmonalen Hypertonie und konsekutiv eines Cor pulmonale finden sich als Ausdruck der chronischen Hypoxämie. Weese-Mayer et al. geben eine Inzidenz des Cor pulmonale in dieser Patientenpopulation von 78 % an. Eine Untersuchung an 196 Patienten mit CCHS dokumentierte bei insgesamt 16,8 % das Vorliegen eines Cor pulmonale. Diese Studien legen nahe, dass das Cor pulmonale eine häufige Komplikation bei diesem Krankheitsbild darstellt. Oren et al. berichten, dass kardiale Komplikationen vorwiegend in der Frühphase der Erkrankung auftreten und mit einer adäquaten Therapie im Sinne einer gut angepassten mechanischen Beatmung durchaus wieder rückgängig gemacht werden können [18]. Therapieoptionen für diese Art der alveolären Hypoventilation sind somit die invasive Beatmung (bei Kindern bis zum 5. Lebensjahr), die nicht-invasive Beatmung (bei Kindern ab dem 5. Lebensjahr und Erwachsenen) sowie die Möglichkeit des Einsatzes eines Zwerchfellschrittmachers [19, 20].

Mechanisch-ventilatorische Beeinträchtigungen

Auch Brustwanddeformitäten können, allerdings meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, durch mechanische Einschränkung der Atemexkursion und daraus folgender Herabsetzung der Compliance der Lunge die Ventilation in einem Ausmaß beeinträchtigen, dass daraus eine alveoläre Hypoventilation entstehen kann. Diese Patienten zeigen in der

Lungenfunktionsprüfung meist folgendes Bild: reduzierte Vitalkapazität und ein reduziertes expiratorisches Reservevolumen, wohingegen das Residualvolumen nur mäßig eingeschränkt ist. Beispiele für solche anatomischen Deformitäten sind die Kyphoskoliose, der Fibrothorax sowie Zustände nach Thorakoplastik [17]. Auch hier hat sich eine nicht-invasive Positiv-Druck-Beatmung („non-invasive positive pressure ventilation“, NIPPV) als Therapie bewährt: Kähler et al. konnten mit Hilfe einer biphasischen Positiv-Druck-Beatmung („biphasic positive airway pressure“, BIPAP) die O_2 -Entsättigungen sowie die Hyperkapnie einer Schwangeren mit schwerer Kyphoskoliose und pulmonaler Hypertonie soweit unter Kontrolle halten, dass die Schwangerschaft erfolgreich beendet werden konnte und nach der Gestation eine annähernd gleiche Lungenfunktion sowie Leistungsfähigkeit wie vor der Schwangerschaft erhalten werden konnte [21]. Schlenker et al. zeigten, dass eine NIPPV bei nicht-schwangeren Patientinnen mit Kyphoskoliose und Hypoxämie eine signifikante Reduzierung des pulmonal-arteriellen Druckes bewirken kann [22].

Erkrankungen neuromuskulären Ursprungs, wie z. B. die Myasthenia gravis, die amyotrophe Lateralsklerose, muskuläre Dystrophien sowie das Guillaume-Barré-Syndrom, können bei den betroffenen Patienten durch die charakteristische Muskelschwäche und/oder durch die herabgesetzte Funktion der Motoneurone eine typischerweise flache Atmung auslösen, bei der es zu einer ungenügenden Ventilation der Alveolen mit daraus resultierender Hyperkapnie kommt. In der Lungenfunktionsprüfung findet man eine reduzierte Vitalkapazität und ein herabgesetztes expiratorisches Reservevolumen bei normalem Residualvolumen. Die dieser Form der alveolären Hypoventilation zugrunde liegende Störung liegt somit in der Atem- und Atemhilfsmuskulatur, während der zentrale Atemantrieb im Gegensatz zur Gruppe der „zentralen alveolären Hypoventilation“ weiterhin gewährleistet ist. Allerdings ist zu beachten, dass eine pulmonale Hypertonie im Rahmen einer Myasthenia gravis selten vorkommt, da es eines Ausfalls großer Gruppen der Atem- und Atemhilfsmuskulatur bedarf, damit ein Lungenhochdruck entsteht [23]. Typische Symptome dieser neuromuskulär bedingten Hypoventilation sind Sauerstoff-Entsättigungen in der REM- („rapid-eye-movement“-) Phase des Schlafes. Durch die für diese Phase charakteristische Muskelatonie kommt es zu einer Verschlechterung der ohnehin herabgesetzten Atemmechanik [17]. Mit Voranschreiten der Erkrankungen kommt es immer häufiger auch zu Entsättigungen in den NREM-Phasen (nicht-REM-Phasen) und schließlich auch zu einer respiratorischen Insuffizienz während des Tages [24]. Die Wichtigkeit der alveolären Hypoventilation im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen wird durch die Tatsache gegeben, dass die respiratorische Insuffizienz die häufigste Ursache für vorzeitiges Versterben der Patienten ist [24]. Therapeutisch steht natürlich die Behandlung der Myasthenia gravis im Vordergrund. Etabliert haben sich der Einsatz von Cholinesterasehemmer, Plasmapherese zur Entfernung von Anti-Cholinesteraserezeptor-Antikörpern, der Einsatz von Immunsuppressiva und Immunmodulatoren sowie eine Thymektomie [25]. Zusätzlich erfolgt bei Patienten mit Beeinträchtigung der Atem- und Atemhilfsmuskulatur der Einsatz einer angepassten Beatmungsstrategie: Nächtliche Beatmung, vor allem die von Pati-

enten für gewöhnlich gut tolerierte nicht-invasive Beatmung („non-invasive ventilation“, NIV), verbessert die nächtliche Hypoventilation sowie nachfolgend die täglichen Blutgaswerte und vermag es, die Lebenserwartung der Betroffenen zu steigern [24].

Eine Lähmung oder funktionelle Einschränkung des Zwerchfells kann nicht nur im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen auftreten, sondern kann auch isoliert Folge traumatischer oder iatrogenen Vorkommnisse (unter anderem bei Läsionen des Stammhirns sowie des höheren Zervikalmarks) sein. Auch hier kommt es zu einer mechanisch bedingten Hypoventilation mit den Folgen einer Hypoxämie und Hyperkapnie. Therapeutisch wird hier zu nicht-invasiver bzw. je nach Schweregrad und Ausdehnung der Läsion zu invasiver Beatmung, zur chirurgischen Fältelung des Zwerchfells oder zum Einsatz eines sogenannten Zwerchfellschrittmachers (elektrische Stimulation des Nervus phrenicus) geraten [26–28].

Adipositas-Hypoventilationssyndrom (OHS)

Auch im Rahmen eines Adipositas-Hypoventilationssyndroms („obesity hypoventilation syndrome“, OHS, früher auch „Pickwickian-Syndrom“ genannt) kann es zu einer alveolären Hypoventilation kommen [7, 17]. Kessler et al. untersuchten 2001 die Zusammenhänge zwischen dem Adipositas-Hypoventilationssyndrom, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) und dem sogenannten „Overlap-Syndrom“ (OSAS in Verbindung mit COPD) im Hinblick auf das Auftreten einer chronischen Hypoventilation und deren Folgen und fanden dabei bei 59 % der Patienten mit OHS (n = 27) eine pulmonale Hypertonie, definiert als ein invasiv gemessener pulmonal-arterieller Druck von über 20 mmHg [29]. Das Adipositas-Hypoventilationssyndrom scheint somit eine der häufigsten Ursachen einer pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation zu sein. Die OHS ist charakterisiert durch das kombinierte Auftreten von Adipositas (BMI von 30 oder mehr kg/m²) und einer chronischen Hyperkapnie während der Wachphasen sowie einer begleitenden schlafbezogenen Respirationsstörung (in 90 % der Fälle ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, in 10 % der Fälle eine schlafbedingte Hypoventilation) [7, 30]. Ohne Behandlung treten bei diesen Patienten eine pulmonale Hypertonie sowie in der Folge ein Cor pulmonale auf [30]. Die Patienten zeigen dann neben den klassischen Symptomen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Müdigkeit, Neigung zu Tagschlaf, lautes Schnarchen, nächtliches Verschlucken und Würgen, morgendliche Kopfschmerzen) zusätzliche Symptome wie Dyspnoe, Beinödeme, Sauerstoff-Entsättigungen während der Tagstunden, erhöhte Bikarbonatspiegel im Blut (aufgrund einer metabolischen Kompensation für die respiratorisch induzierte Azidose) und eine restriktive Atemstörung. Die genauen Ursachen der Hypoventilation im Rahmen des OHS sind noch nicht vollkommen geklärt. Ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren, darunter ein abnormer zentraler Atemantrieb, mögliche schlafbezogene Atemstörungen, neurohormonale Störungen sowie eine benötigte Steigerung der Atemarbeit bei reduzierter Leistungsfähigkeit des Atemapparates scheinen ihr zugrunde zu liegen [7].

Behandlungsmaßnahmen sollten auf jeden Fall eine Gewichtsreduktion sein, sowie die Suche nach einer individuell geeigneten Beatmungsmethode. Hierzu gehören je nach individuel-

lem Bedarf die kontinuierliche Positiv-Druck-Beatmung („continuous positive airway pressure“, CPAP), biphasische Positiv-Druck-Beatmungen („biphasic positive airway pressure“, BiPAP) sowie volumenkontrollierte Beatmungsformen. Bei Patienten mit entsprechend schwerer Symptomatik, die keine der genannten Beatmungsformen tolerieren, scheint eine Tracheostomie indiziert zu sein [7, 30].

Zusammenfassung

Die Tatsache, dass es grundlegende Unterschiede in der Behandlung der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie gibt, unterstreicht die Wichtigkeit einer gut durchdachten und genauen Diagnostik. Eine der pulmonalen Hypertonie-Klasse angepasste Therapie kann eklatante Verbesserungen in der Lebensqualität und in der funktionellen Leistungsfähigkeit eines Patienten bedingen.

Um eine der pulmonalen Hypertonie eventuell zugrunde liegende und behandelbare Erkrankung zu erfassen, sollte die gesamte verfügbare Palette an diagnostischen Maßnahmen ausgenutzt werden. Zur Erfassung einer möglichen alveolären Hypoventilation ist die Durchführung einer Blutgasanalyse im Rahmen des diagnostischen Standard-Algorithmus der pulmonalen Hypertonie unumgänglich. Ist eine alveoläre Hypoventilation erst bewiesen, so bedarf es weiterer Diagnostik, um die genaue Ursache der Störung zu finden. Nur so lässt sich eine gezielte Therapie einführen, die – je nach Grunderkrankung – eine mehr oder weniger wesentliche Besserung des pulmonal-arteriellen Druckes und der damit zusammenhängenden Symptomatik erlauben kann. Meist können neben der Standardtherapie der zugrunde liegenden Erkrankung die bestehende Hyperkapnie und Hypoxämie bereits durch eine nicht-invasive Beatmungsstrategie behoben werden.

Literatur:

1. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1789–98.
2. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 301–30.
3. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*. 2nd ed. Mosby St, Louis Mo. [London], 2004.
4. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S5–S12.
5. Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 331–6.
6. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 14S–34S.
7. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 948–56.
8. Haber P. *Lungenfunktion und Spiroergometrie – Interpretation und Befunderstellung*. 2. Aufl. Springer Verlag, Wien, New York, 2007.
9. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1158–68.
10. Rabinovitch M, Gamble W, Nadas AS, Miettinen OS, Reid L. Rat pulmonary circulation after chronic hypoxia: hemodynamic and structural features. *Am J Physiol* 1979; 236: H818–827.
11. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833–52.
12. Baum GL, Schwartz A, Llamas R, Castillo C. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 361–5.
13. Kilburn KH, Asmundsson T, Britt RC, Cardon R. Effects of breathing 10 per cent carbon dioxide on the pulmonary circulation of human subjects. *Circulation* 1969; 39: 639–53.
14. Ooi H, Cadogan E, Sweeney M, Howell K, O'Regan RG, McLoughlin P. Chronic hypercap-

- nia inhibits hypoxic pulmonary vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H331–338.
15. Howell K, Ooi H, Preston R, McLoughlin P. Structural basis of hypoxic pulmonary hypertension: the modifying effect of chronic hypercapnia. *Exp Physiol* 2004; 89: 66–72.
16. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1139–44.
17. Sharma S, Hayes JA. Hypoventilation Syndromes. <http://www.emedicine.com/2006;http://www.emedicine.com/med/topic3470.htm> (letzter Zugriff: 07.05.2008)
18. Movahed MR, Jalili M, Kiciman N. Cardiovascular abnormalities and arrhythmias in patients with Ondine's curse (congenital central hypoventilation) syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1226–30.
19. Costa Orvay JA, Pons Odena M. [Ondine syndrome: diagnosis and management]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 426–32.
20. Flageole H, Adolph VR, Davis GM, Laberge JM, Nguyen LT, Guttman FM. Diaphragmatic pacing in children with congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Surgery* 1995; 118: 25–8.
21. Kähler CM, Hogl B, Habeler R, Brezinka C, Hamacher J, Dienstl A, Prior C. Management of respiratory deterioration in a pregnant patient with severe kyphoscoliosis by non-invasive positive pressure ventilation. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 874–7.
22. Schlenker E, Feldmeyer F, Hoster M, Ruhle KH. [Effect of noninvasive ventilation on pulmonary artery pressure in patients with severe kyphoscoliosis]. *Med Klin (Munich)* 1997; 92 (Suppl 1): 40–4.
23. Oguzhan A, Köpar F, Alan S, Varol E, Göksel S. A rare complication of myasthenia gravis: pulmonary hypertension. *J Turgut Özal Medical Center* 1998; 5: 71–2.
24. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest* 2006; 130: 1879–86.
-

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](#)