

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

LANG I, BONDERMAN D, KLEPETKO W, KNEUSSL MP
Pulmonale Hypertension, Pathophysiologie, Diagnose, Therapie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2001;
5 (3), 38-47*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

PULMONALE HYPERTENSION, PATHOPHYSIOLOGIE, DIAGNOSE, THERAPIE

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by elevation of pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance in the presence of normal left atrial pressures. Based upon the concept that vasoconstriction and thrombotic occlusion of resistance vessels precipitate clinical deterioration, vasodilator therapy and anticoagulation are the main strategies of improving survival in PAH patients. While pulmonary thromboendarterectomy is the treatment of choice for selected patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, medical therapy is performed in the remaining patients.

Whereas a few years ago, prostacyclin therapy of PAH was perceived as a bridging therapy to lung or heart lung transplantation, various novel therapies are being clinically tested at this time to offer alternatives to the surgical treatment of this disease. Standardized hemodynamic testing is performed prior to initiation of vasodilator treatment for the evaluation of hemodynamic response to treatment and overall prognosis.

In this update the currently available compounds for both hemodynamic testing and chronic therapy, their mode of action, way of administration and efficacy are reviewed.

dilatatortherapie wird in einem standardisierten Austestungsverfahren die individuelle Gefäßreaktivität festgestellt. Schlüssel für die Diagnostik ist die Abgrenzung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertension (CTEPH) von allen anderen Formen. Die CTEPH ist die einzige PH, die durch eine pulmonale Thromboendarterektomie geheilt werden kann.

Dieser Artikel bietet eine kurze aktuelle Zusammenfassung über Klassifikation der verschiedenen Formen von PH, Pathologie und Pathobiologie, Risikofaktoren, Genetik, Diagnose und Therapien.

ZUSAMMENFASSUNG

Die pulmonale Hypertension (PH) ist ein Syndrom, bestehend aus Atemnot bei Belastung, Brustschmerzen und Synkopen und beruht auf einer Steigerung des pulmonal-arteriellen Druckes und Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes. Durch einen progressiven Verlauf kommt es beim Unbehandelten innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung zu Rechtsherzversagen und Tod. Die Erkrankung ist eine Lungengefäßerkrankung. In allen Schichten der Gefäßwand finden sich pathologische Veränderungen. Das Lungengefäßendothel zeigt prokoagulatorische Eigenschaften, die glatte Gefäßmuskulatur ist

depolarisiert und Kalzium-überladen, die Adventitia zeigt eine Überexpression von Metalloproteinasen und Elastasen als Ausdruck eines aktiven vaskulären Remodelings. Basierend auf dem Konzept, daß Vasokonstriktion und thrombotischer Verschuß der Widerstandsgefäße der Lunge den Krankheitsprozeß beschleunigen, werden derzeit Vasodilatation und Antikoagulation als Therapie eingesetzt. Noch vor wenigen Jahren wurde die medikamentöse Therapie der PH nur als Überbrückung zur Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation betrachtet. Allerdings könnten Vasodilatoren oder Vasodilatator-Kombinationstherapien in Zukunft eine Alternative zur Lungentransplantation darstellen. Vor Beginn einer Vaso-

EINLEITUNG

Aus zahlreichen Ansätzen, eine übersichtliche Klassifikation der verschiedenen PH-Formen zu schaffen, hat sich die Nomenklatur vom World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension 1998 in Evian, Frankreich, abgeleitet [1]. Allen gemeinsam ist eine Steigerung des pulmonal-arteriellen Druckes (mittlerer Pulmonaldruck > 25 mmHg in Ruhe oder unter Belastung) und Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstandes. Mit einer Prävalenz von 1–2 pro Million ist der Prototyp der PH, die primäre pulmonale Hypertension (PPH), eine äußerst seltene Erkrankung [2–5]. In 6–12 % der Fälle tritt die Erkrankung familiär gehäuft auf. Der Erbgang ist autosomal dominant mit reduzierter Penetranz.

Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie; *Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Pulmologie, und **Universitätsklinik für Herz-Thoraxchirurgie, Wien

NOMENKLATUR UND KLASSIFIKATION

Pulmonal-arterielle Hypertension

Primär pulmonale Hypertension

- Sporadisch
- Familiär

In Assoziation

- mit Kollagenosen
- Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts
- Portaler Hypertension
- HIV-Infektion
- Medikamenten/Drogen (Appetitzißglern)
- Anderen

Pulmonal-venöse Hypertension

- Linksatriale oder -ventrikuläre Herzerkrankungen
- Linksvalvuläre Herzerkrankungen
- Extrinsische Kompression der zentralen Pulmonalvenen
Fibrosierende Mediastinitis
Adenopathie/Tumoren
Pulmonale Venenverschlußkrankheit
- Andere

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit Erkrankungen des Respirationstraktes und/oder Hypoxämie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Schlafapnoesyndrom
- Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- Höhenkrankheit
- Persistierender Lungenhochdruck beim Neugeborenen
- Alveolo-kapilläre Dysplasie
- Andere

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit chronisch-thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen

- Thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension, CTEPH)
- Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
- Pulmonalembolien (Thrombus, Tumor, OVA/Parasiten, Fremdkörper)
- In situ-Thrombose
- Sichelzellanämie

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit Erkrankungen, die Pulmonalgefäße involvieren

- Entzündlich
- Schistosomiasis
- Sarkoidose
- Andere
- Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

FUNKTIONELLE BEURTEILUNG

Die funktionelle Beurteilung des Schweregrades der PH basiert auf der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association Klasse I–IV und auf dem 6-Minuten-Gehtest.

Sechs-Minuten-Gehtest

Bei diesem Test wird auf einem ruhigen geraden Wegstück, auf dem mindestens 50 m in Halbmeterabständen markiert sind, ohne Eile bequem geradeaus gegangen. Sauerstoffabhängigen Patienten wird von einer gesunden Hilfsperson das Sauerstoffge-

rät mitgeschoben. Eine 6'-Gehstrecke von < 150 m weist auf schwerste funktionelle Beeinträchtigungen hin.

PATHOLOGIE UND PATHOBIOLOGIE

Gewebe von erkrankten Patienten mit PH repräsentieren einen Endpunkt der Erkrankung. Die pathologischen Veränderungen in den Pulmonalgefäßen erlauben keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Entitäten der PH. Neben intimaler Fibrose, medialer Hypertrophie und Adventitiazellvermehrung sind plexiforme Läsionen in 20–90 % zu finden. Diese glomerulusartigen fokalen Läsionen sind distal von Gefäßverschlüssen zu finden. Seit der Klonierung des PPH Gens, bone morphogenic protein receptor II [6–8], wird der zugrundeliegende Mechanismus gesucht. Endothel, glatte Muskelzellen, extrazelluläre Matrix und Entzündungszellen sind Gegenstand von Genexpressionsstudien, in denen unter anderem VEGF [9], VEGF-Rezeptoren [9], NO-Synthase [10], Endothelin I [11–13], Kv-Kaliumkanäle [14], Tensin und Gefäßelastase [15] untersucht werden. Monoklonalität von proliferierenden Endothelzellen [16, 17] und Proliferation diverser Subtypen glatter Muskelzellen [18] haben insgesamt die Forschungskonzepte der vergangenen Jahre geprägt. Da es keine idealen Tiermodelle gibt, basieren viele Forschungs- und Therapieansätze auf klinischen Beobachtungen.

RISIKOFAKTOREN

Epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Appetitzüglern und PH aufgezeigt [19].

Medikamente und Drogen

- Zusammenhang gesichert: Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin, Anilid-vergiftetes Rapsöl
- Zusammenhang wahrscheinlich: Amphetamine, L-Tryptophan
- Zusammenhang möglich: Meta-Amphetamine, Kokain, Chemotherapeutika
- Zusammenhang unwahrscheinlich: Antidepressiva, orale Kontrazeptiva, Östrogene, Zigarettenrauchen

Demographie und andere Faktoren

- Zusammenhang gesichert: Geschlecht
- Zusammenhang wahrscheinlich: Schwangerschaft, systemische Hypertonie
- Zusammenhang unwahrscheinlich: Übergewicht

Erkrankungen

- Zusammenhang gesichert: HIV-Infektion
- Zusammenhang wahrscheinlich: Portale Hypertension, Lebererkrankungen, Kollagenosen, kongenitale systemisch-pulmonale Shunts
- Zusammenhang möglich: Schilddrüsendysfunktionen

Genetischer Hintergrund

PPH kommt weltweit auch in familiärer Form vor. Mit Linkage Analyse konnte das verantwortliche Gen auf Chromosom 2q31-32 als TGF-beta Rezeptor verwandtes Gen bone morphogenic protein receptor II [6–8] lokalisiert werden. Die geringe Penetranz des Gens führt nur in 10–20 % zur Krankheitsmanifestation [20–22]. Eine genetische Prädisposition für die Erkrankung in Kombination mit einem präzipitierenden Faktor (zum Beispiel Appetitzüglereinnahme über mehr als 3 Monaten) könnte für andere PH-Formen verantwortlich sein.

DIAGNOSE

Entscheidend ist die Feststellung, ob eine postkapilläre PH (pulmonal-venöse 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-Beckenvenenthrombosen. 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 und endothelialisierte Thromboembolien verschließen in Form langsam wachsender Massen den Lungenkreislauf. Daraus entsteht eine pulmonale Hypertension.

Die Mehrzahl der Patienten hat bei sorgfältiger und 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 [23]. 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 Rechtventrikelversagen 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 [24]. 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 klare Lungenfelder. Die Hili sind prominent, manchmal entsteht durch erweiterte zentrale Pulmonalgefäße der Eindruck, daß Lymphome oder andere Tumore vorliegen könnten. Andererseits kann durch abrupte Kaliberschwankungen ein Bild entstehen, das von einer Pulmonalarterienagenesie nicht zu unterscheiden ist. Ein häufig beobachtetes Bild bei CTEPH-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 Pulmonalarterienruhedrücken 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 inter-ventrikuläre Septumbewegung, 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, können die Indikation zur Thromboendarterektomie oder die Einschät-

zung 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 hilft, 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 können und Strömungs- sowie Bindegewebsartefakte kennen. 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 segmentalen Perfusionsunterschieden 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 suspizierten pulmonalen Hypertension durchzuführen. Die Messung von systolischem, diastoli-

schem und mittlerem Pulmonalisdruck, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output (CO) und Sauerstoffsättigungen sind wichtig für Shuntberechnungen und die Bestimmung der prognostisch entscheidenden Größen Lungengefäßwiderstand (PVR), Herzindex, Vorhofsmitteldruck und gemischtvenöse Sättigung.

Hämodynamische Austestung

Obwohl nur wenig über die Pathogenese der PH bekannt ist und es Hinweise darauf gibt, daß die pulmonal-arterielle Drucksteigerung die gemeinsame Endstrecke einer Reihe von Erkrankungen darstellt, scheint die akute Reaktion auf Vasodilatoren gut mit der zugrundeliegenden Pulmonalgefäßmorphologie zu korrelieren und stellt somit einen wichtigen prognostischen Parameter dar. Morphometrische Studien haben gezeigt, daß die Pulmonalgefäßreaktivität für Vasodilatoren abnimmt, wenn die Mediahypertrophie zurückgeht und gleichzeitig Intimafibrosierung und plexiforme Läsionen zunehmen.

Derzeit gibt es keinen selektiven, intravenös oder oral anwendbaren pulmonalen Vasodilatator. Am besten und reproduzierbarsten zum Austesten ist der Effekt von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (Flolan oder Ilomedin). Beide Substanzen bieten darüber hinaus den Vorteil einer sehr kurzen Halbwertszeit. Die Austestung mit intravenösem Prostazyklin soll erfahrenen Zentren vorbehalten sein und ist prinzipiell gefährlich.

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 Beibehaltung strenger Regeln durchgeführt wird. Ein venöser Zugang erfolgt von brachial, jugulär oder femoral. Eine Cavo-graphie initial soll eine cavale Thrombose oder Thrombus in Transit ausschließen. Eine Rechts-herzkatheteruntersuchung mit hämodynamischer Messung geht der Angiographie voraus. Selektive Darstellungen und sparsame Verwendung von nichtionischen Kontrastmitteln ist 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 in besonderen Fragestellungen wichtig sein kann.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Konventionelle Therapie

Neben der Vasodilatatortherapie können in schweren Fällen orale Antikoagulation, Glykoside, Diuretika, aber auch körperliche Schonung unterstützend wirken. Glykoside werden zur Prävention

von atrialen Arrhythmien eingesetzt. Da die Vorhofsystole aufgrund des erhöhten enddiastolischen Ventrikeldruckes entscheidend zur Ventrikelfüllung beiträgt, können atriale Arrhythmien tödlich verlaufen. Ein positiv inotroper Effekt von Glykosiden auf den rechten Ventrikel konnte nicht gezeigt werden. Orale Antikoagulantien 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 [25]. Aus eigener Beobachtung wissen wir, daß im transösophagealen Echo und bei Magnetresonanzuntersuchungen Slow Flow-Phänomene mit Sludging und Mikrokavitationen bei Patienten auftreten können, die Pulmonalgefäßwiderstände von über 1000 Dynes sek cm^{-5} oder schlechte Rechtsventrikelfunktion mit Herzindizes unter 2 Liter/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. Kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolaktone, wird dabei speziell in Frühstadien der Erkrankung der Vorzug gegeben, weil ihre Aldosteron-antagonisierende Wirkung im Falle von Leberstauung erwünscht ist und eine tägliche Verabreichung möglich ist. Patienten sollten körperliche Anstrengung meiden, da diese zur dramatischen Steigerung des Pulmonalgefäßdruckes führen können. Schwangerschaft und die postpartale Periode können zu

schwerwiegender Verschlechterung der PH führen. Daher sind Geburtenkontrolle und die Vermeidung von Östrogen-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. Außer in leichten Fällen von PH bei Patienten mit außergewöhnlichem Responderstatus (PVR und MPAP Reduktion unter Vasodilatation > 50 %) wird nicht empfohlen, hochdosierte Kalziumkanalblocker als Monotherapie einzusetzen. Die Langzeitdosierung richtet sich nach der maximalen Dosis, die bei der akuten Austestung ohne Nebenwirkungen toleriert wurde und liegt ein bis zwei Schritte unterhalb der akut tolerierten Dosis, zum Beispiel 20–40 mg Nifedipin oder 60–120 mg Diltiazem unterhalb der Maximaldosis.

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. Die Rolle von Levosimendan, einem Kaliumkanalöffner und Kalzium-Sensitizer in der Therapie der Rechtsherzinsuffizienz, ist noch unklar.

Antikoagulierung

Es ist noch unklar, ob die Thrombose in den kleinen Lungengefäßen eine Rolle in der Pathogenese der PH spielt. Wagenvoort und Wagenvoort [26] analysierten postmortem-Lungen von 156 Patienten mit PPH. In 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 [27, 28].

Orale Antikoagulierung mit Koumadinen 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 2,5 empfohlen. Die orale Antikoagulierung wird auch parallel zur Langzeittherapie mit Prostazyklinen eingesetzt. Unter bestimmten Umständen kann die Antikoagulierung mit subkutanen niedermolekularen Heparinen durchgeführt werden. Unbeantwortet bleibt auch die Frage, ob eine Langzeittherapie mit Plättchenantagonisten, wie z. B. mit Glykoproteinrezeptor-IIb/IIIa-Blockern oder Tiklopidin, ebenso erfolgreich sein könnte wie eine Koumadintherapie.

Prostaglandine

In der Langzeittherapie werden derzeit hauptsächlich Vasodilatoren und orale Antikoagulantien eingesetzt. Die Vasodilatator-Therapie scheint bei bestimmten Patienten sogar eine echte Alternative zur Transplantation zu sein

[29]. 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 [30] und auf dem Nachweis vom Verlust der Prostazyklinsynthese im pulmonalen Gefäßbett [10]. Prostaglandine vermindern den pulmonal-arteriellen Druck, steigern die Herzauswurfleistung, verbessern den systemischen Sauerstofftransport und können möglicherweise das Pulmonalgefäßremodeling 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 [31]. Häufige Nebenwirkungen sind kutanes Flushing und Kopfschmerzen, 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 (Flolan™, 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 der funktionellen Klasse III oder IV der New York Heart Association, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen. Das Medikament wird ambulant mit Hilfe einer tragbaren, Überdruck-gesteuerten Infusionspumpe, die mit einem subklavikulären oder jugulären permanenten Zentralvenenkatheter in Verbindung steht, verabreicht. Temporär kann auch ein peripher-venöser 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 [29]. Die Therapiedosis kann später noch 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.

Ein neues Präparat zur Behandlung der PH ist das Prostazyklin-Analogon Iloprost (Ilomedin™, Schering). Iloprost hat ein biphasisches plasmatisches Eliminations-

profil mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten. Nach Inhalation von Ilomedin-Aerosol haben kontinuierliche rechtsventrikuläre Druckmessungen eine signifikante Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes über 45 Minuten ergeben. Daher sollten Inhalationen in 90-Minuten-Intervallen erfolgen. Es gibt derzeit keine randomisierten Daten im Hinblick auf Überlebensraten und hämodynamische Parameter bei langzeittherapierten Patienten. Nicht-randomisierte Beobachtungen zeigen sowohl günstige Ergebnisse [32] als auch keinen therapeutischen Effekt [33].

Darüber hinaus wurden oral aktive Prostazyklinanaloga entwickelt [34]. Es konnte gezeigt werden, daß Beraprost das Gleichgewicht zwischen der Thromboxan- und Prostazyklinbiosynthese verbessert und möglicherweise eine vorbeugende Wirkung gegen die Progression des Pulmonalgefäßremodelings entfaltet.

Seit kurzem steht in Europa und den USA ein subkutan zu verabreichendes Prostazyklinanalogon (UT-15 Treprostinol, Remodulin®) zur Verfügung. Die vierfache molare Konzentration entfaltet die gleiche hämodynamische Wirksamkeit wie intravenös verabreichtes Prostazyklin. Die Hauptlimitierung dieses Medikaments scheint im kutanen vasodilatatorischen Effekt zu liegen. Dosissteigerungen werden durch schmerzhafte Schwellungen limitiert.

Stickstoffmonoxid (NO)

NO (oder endothelium-derived relaxing factor, EDRF) ist ein

potenter Vasodilatator [35]. NO aktiviert die Guanylatzyklase in pulmonalen glatten Gefäßmuskeln, 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 [36], persistierendem Lungenhochdruck bei Neugeborenen [37], kongenitalen Herzerkrankungen [37], adult respiratory distress syndrome (ARDS) [38], chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen [39] und PPH [40, 41] Verwendung. Die chronisch ambulante Applikation [42], sowohl in kontinuierlicher Form als auch in Form von „spikes“, ist derzeit im Frühstadium der klinischen Evaluierung [43, 44]. Zur Steigerung der Wirksamkeit kann NO zusammen mit Phosphodiesterase-inhibitor-5 eingesetzt werden [45, 46].

Proteine

Adrenomedullin und VIP (vasoactive intestinal peptide) sind

derzeit experimentelle Medikamente.

ATRIALE SEPTOSTOMIE

Diese schrittweise atriale Septostomie durch Mansfield-Ballons 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 Drucks 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 [47].

PULMONALE THROMBOEND-ARTEREKTOMIE (PTEA)

Diese Therapieform kommt exklusiv für die chronisch thromboembolisch-pulmonale Hypertonie in Frage. Die pulmonale Thromboendarterektomie (PTEA) ist eine klassische bilaterale Endarterektomie, bei der der Thrombus und ein Teil der Gefäß-media vom übrigen Gefäß abpräpariert werden. Die Operation wird am kardiopulmonalen Bypass unter Hypothermie ($18-20^\circ\text{C}$)

durchgeführt. Um dem oft sehr starken kollateralen Blutfluß über die Bronchialarterien zu entgegen, werden wiederholte 10–20-minütige Kreislaufstillstände durchgeführt. Ziel des Eingriffs ist die komplette Endarterektomie des gesamten thromboembolischen Materials. Die postoperative Betreuung ist entscheidend für den Operationserfolg. Mindestens 24 Stunden Ventilatortherapie und Flüssigkeitsrestriktion sind notwendig, um Reperfusionsschäden am endarterektomierten Gefäßbett zu vermeiden [48]. Das Reperfusionssödem nach PTEA ist eine Form von akutem Lungenversagen, das durch Perfusion eines nicht funktionierenden Kapillarbetts in einem chronisch minderperfundierte Segment hervorgerufen wird.

Kriterien für pulmonale Thromboendarterektomie

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

An der Universitätsklinik Wien sind seit 1992 von Univ.-Prof. Dr. Walter Klepetko 60 Patienten thromboendarterektomiert worden. Das mittlere Patientenalter war 56 ± 15 Jahre, die perioperative Mortalität betrug 13% , in der letzten Serie von 19 Patienten ist keiner verstorben. Bei sechs Patienten kam es zu keiner Widerstandsenkung im Pulmonalkreislauf. Bei zwei Patienten kam es zu einem neuerlichen pulmonalen Druckanstieg, in dem einen Fall nach einer Schwangerschaft, in dem 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% potentieller Organspenden verfügen über transplantierbare Lungen [49]. 1-, 3-, 5-, und 7-Jahres-Überlebensraten nach Lungentransplantation betragen $70,7$, $54,8$, $42,6$ und $31,9\%$ [50]. Kriterien für die Listung sind Patienten mit NYHA Klassen III und IV, pulmonaler Mittel- oder Hochdruck > 55 mmHg, rechtsatrialer Mittel- oder Hochdruck > 15 mmHg, Herzindex < 2 Liter/min. m^2 und Versagen oder Nichtdurchführbarkeit einer Flolan-Therapie. Die häufigste chirurgische Technik ist die Doppellungentransplantation, eine gleichzeitige Herztransplantation ist nur in Fällen von Eisenmenger-Syndrom mit nicht reparablen 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.

THERAPIEFORMEN DER ZUKUNFT

Die Therapie der Zukunft wird wahrscheinlich auf neuen Erkenntnissen über die Pathogenese der PH (z. B. Erforschung der molekularen Mechanismen der familiären PPH) und auf der Unterscheidung von pathologisch distinkten Entitäten, die der gemeinsamen klinischen Manifestation der pulmonalen Drucksteigerung zugrunde liegen, basieren. Von den derzeit am Markt befindlichen Präparaten hat sich das Prostazyklin durch folgende Eigenschaften ausgezeichnet: a) rasche Wirksamkeit bei der Senkung des Pulmonalgefäßwiderstandes, b) Verbesserung von Belastbarkeit und Überleben von chronisch behandelten Patienten. Allerdings ist diese Therapieform durch die Notwendigkeit von Infusionspumpen und zentralvenösen Zugängen nicht frei von schweren Komplikationen. So können zum Beispiel Infektionen, mechanisches Pumpversagen oder auch Bedienungsfehler auftreten. Neue Formen der Prostaglandinverabreichung (z. B. orales Prostazyklin, Beraprost), orale Endothelin-Antagonisten (z. B. Bosentan), und Kombinationstherapien (z. B. inhalierbares NO plus oraler Vasodilatator, oder Vasodilatator-Aerosol plus das subkutane Prostazyklin Uniprost®) sind vielversprechende Ansätze, die hämodynamische Kontrolle und Aufrechterhaltung der Rechtsventrikelfunktion gewährleisten könnten.

Im Bereich der Transplantationschirurgie sind Xenotransplantation und die Transplantation

genetisch veränderter und *in vitro* gezüchteter Organe Zukunftsprojekte.

Literatur:

1. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension 1998, World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, 1998. Available from the World Health Organization via Internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).
2. Anderson EG, Simon G, Reid L. Primary and thrombo-embolic pulmonary hypertension: a quantitative pathological study. *J Pathol* 1973; 110: 273-93.
3. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-38.
4. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236-50.
5. Higenbottam T, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension: Mechanisms and treatment. *Eur Resp J* 1996; 8: 1991-2.
6. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
7. Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
8. 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.
9. Voelkel NF, Hoepfer M, Maloney J, et al. Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1996; 796: 186-93.
10. 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.
11. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
12. Ivy DD, Le Cras TD, Horan MP, et al. Increased lung preproET-1 and decreased ETB-receptor gene expression in fetal pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1998; 274: L535-41.
13. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 208S-212S.
14. Weir EK, Reeve HL, Peterson DA, et al. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels: Thomas A. Neff lecture. *Chest* 1998; 114 (1 suppl): 17S-22S.
15. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S-224S.
16. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.
17. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-9.
18. Stenmark KR, Frid MG. Smooth muscle cell heterogeneity: role of specific smooth muscle cell subpopulations in pulmonary vascular disease. *Chest* 1998; 114 (1 suppl): 82S-90S.
19. Abenhaim 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.
20. Loyd JE, Slovis B, Phillips JA, 3rd, et al. The presence of genetic anticipation suggests that the molecular basis of familial primary pulmonary hypertension may be trinucleotide repeat expansion. *Chest* 1997; 111: 82S-83S.
21. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-80.
22. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, et al. Familial primary pulmonary hypertension locus mapped to chromosome 2q31-q32. *Chest* 1998; 114 (1 suppl): 57S-58S.
23. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
24. 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.
25. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
26. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163-84.
27. 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.
28. Fuster V, Steele PM, Edwards ED, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
29. Barst R, Rubin LJ, Long W, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *New Engl*

J Med 1996; 334: 296–301.

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

31. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 107: 54–7.

32. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866–70.

33. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Resp J* 2001; 17: 8–13.

34. Ichida F, Uese K, Hamamichi Y, et al. Chronic effects of oral prostacyclin analogue on thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 14–9.

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

36. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78: 427–35.

37. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, et al. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447–53.

38. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399–405.

39. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy 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.

40. 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 Resp Crit Care Med* 1999; 159: A161 (abstract).

41. Yung GL, Newhart J, Johnson FW, et al. Effect of inhaled nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension: comparison



Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang

Geboren 1959 in Linz. 1984 Promotion „sub auspiciis praesidentis rei publicae“ an der Universität Wien. Von 1989 bis 1994 Resarch Fellowship an der University of California, San Diego (UCSD) (Sponsor: Kenneth M. Moser, MD, Director, Division of Pulmonary and Critical Care

Medicine). Ab 1992 Joint appointment mit The Scripps Research Institute (TSRI), bei David J. Loskutoff, PhD, Chairman of the Department of Vascular Biology, TSRI, Raymond R. Schlegel, PhD, and Carlos Barbas, PhD.

Fachärztin für Innere Medizin 1994, Fachärztin für Kardiologie 1996, Habilitation für Innere Medizin 1996.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang
Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Klinische Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
e-mail: irene.lang@univie.ac.at

of a pulsed delivery system and face mask. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1999; 159: A161 (abstract).

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

43. Channick RN, Williams PJ, Newhart JW, et al. Chronic inhaled nitric oxide in the outpatient treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: A86.

44. Adnot S, Raffestin B. Pulmonary hypertension: NO therapy? *Thorax* 1996; 51: 762–4.

45. Thebaud B, Saizou C, Farnoux C, et al. 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.

46. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, et al. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary

hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1388–95.

47. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded Balloon Dilation atrial septostomy in severe pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.

48. Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM, et al. Pulmonary artery thromboendarterectomy: A comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth Analg* 2000; 90: 267.

49. 1997 Annual report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organs Procurement and Transplantation Network-transplant data: 1988–1996, Richmond, VA, 1997.

50. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. 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

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

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