

# Lungengefäßkrankungen

*H.A. Ghofrani, F. Grimminger, K. Mayer, H. Olschewski, D. Schranz, W. Seeger,  
H.D. Walmrath*

## **9.1 Lungenödem und akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) – 434**

- 9.1.1 Grundlagen – 434
- 9.1.2 Kardiales Lungenödem – 435
- 9.1.3 Das akute respiratorische Distress-Syndrom des Erwachsenen (ARDS) – 439

## **9.2 Pulmonale Hypertonie – 461**

- 9.2.1 Grundlagen – 461
- 9.2.2 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I) – 470
- 9.2.3 Pulmonale Hypertonie infolge anderer zugrunde liegender Erkrankungen (WHO-Gruppe II–V) – 481
- 9.2.4 Diagnostik – 485
- 9.2.5 Therapie – 489

## **9.3 Akute Lungenembolie – 507**

- 9.3.1 Einleitung – 507
- 9.3.2 Epidemiologie – 507
- 9.3.3 Diagnostik – 509
- 9.3.4 Management der akuten Lungenembolie – 511

## **9.4 Fehlbildungen der Lungengefäße – 515**

- 9.4.1 Einteilung – 515
- 9.4.2 Anomalien der Lungenarterien – 515
- 9.4.3 Anomalien der Lungenvenen – 520
- 9.4.4 Kombinierte Anomalien von Venen und Arterien der Lunge – 523

## 9.1 Lungenödem und akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS)

D. Walmrath, K. Mayer, W. Seeger

### 9.1.1 Grundlagen

#### Definition

Das Lungenödem ist charakterisiert durch eine vermehrte interstitielle und/oder alveoläre Flüssigkeitseinlagerung. Zugrunde liegt entweder eine Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks, die zumeist kardial verursacht ist, oder eine erhöhte Durchlässigkeit der pulmonalen Gefäßschranke (■ Tab. 9.1).

■ Tab. 9.1. Ursachen pulmonaler Flüssigkeitseinlagerung

Ursachen	Häufigkeit
<b>1. Intakte alveolokapilläre Schranke</b>	
a) Anstieg des mikrovaskulären Drucks der Lunge Kardiogen (myogene Insuffizienz, Mitralklappen, »steifer« linker Ventrikel)	+++
Hyperhydratation (Nierenversagen)	++
Neurogenes Lungenödem (bei Hirntrauma)	+
Höhenödem (bei raschem Aufstieg auf große Höhen)	+
b) Abfall des interstitiellen Drucks der Lunge, Reexpansionsödem (nach Absaugen großer Pleuraexsudate)	+
Extrem starke Inspiration bei extrathorakaler Stenose	+
c) Verminderte Lymphdrainage (z. B. Lymphangiomas carcinomatosa)	+
<b>2. Vermehrt durchlässige alveolokapilläre Schranke (zusammengefasst als nonkardiogenes Ödem)</b>	
Pneumonien	+++
Alle Formen des ARDS (adultes respiratorisches Distress-Syndrom)	
Aspiration von Magensaft (Mendelson-Syndrom)	
Inhalation toxischer Gase	
Erhöhter O <sub>2</sub> -Partialdruck	
Bestrahlungspneumonitis	++
Hypersensitivitätspneumonitis	++
»Reperfusion injury« (Wiedereröffnung des Gefäßbetts nach stattgehabter Embolisation, Lungentransplantation)	
Narkotikaüberdosierung?	

#### Pathophysiologie

Die Grundlage für die Betrachtung stellt die *Starling-Gleichung* dar:

Flüssigkeitsansammlung=

$$K_{f,c} [(P_c - P_i) - \delta(\pi_{pl} - \pi_i)] - Q_{lymphe}$$

$K_{f,c}$  = kapillärer Filtrationskoeffizient (Wasser-Durchlässigkeit der Gefäßwand)

$P_c$  = mittlerer Kapillardruck

$P_i$  = mittlerer interstitieller Druck

$\delta$  = Reflektionskoeffizient für Makromoleküle (Proteinundurchlässigkeit der Gefäßwand; Bereich 0–1)

$\pi_{pl}$  = onkotischer Druck des Plasmas

$\pi_i$  = onkotischer Druck des Interstitiums

$Q_{lymphe}$  = Lymphabfluss

Darüber hinaus bewirken epitheliale Pumpensysteme, wie z. B. der apikale Na-Kanal in Verbindung mit der laterobasalen Na-K-ATPase, eine Rückresorption von Flüssigkeit aus dem Alveolarraum, jedoch ist deren Bedeutung für pathophysiologische Konstellationen noch nicht näher definiert.

#### Pathogenese

Ein Ödem entsteht, wenn die filtrierte Menge den mehrfach steigerbaren Lymphabfluss übertrifft. Dabei sind im Fall der Lunge einige Besonderheiten zu berücksichtigen:

- Pulmonal existieren 2 Schranken, Endothel und Epithel, die unabhängig voneinander Veränderungen aufweisen können.
- $P_i$  ist in der Lunge negativ und stark atemabhängig.
- $P_c$  in der Pulmonalisstrombahn ist niedrig (6–8 mmHg), jedoch pulsatil.
- $\delta$  des pulmonalen Endothels liegt deutlich unter 1, d. h. der onkotische Gradient ist nur partiell wirksam.

Der extravasale Flüssigkeitsgehalt der Lunge beträgt normalerweise ca. 300–400 ml und ist bei einem Lungenödem um ein Vielfaches erhöht. Initial findet sich die Flüssigkeit im Interstitium (interstitielles Ödem), sekundär im Alveolarraum (alveoläres Ödem), mit nachfolgendem Abfluss in den Bronchialbaum. Die große Kapazität der Luft führenden Räume ermöglicht der Lunge im Extremfall über 2l Ödemflüssigkeit aufzunehmen.

#### Ätiologie

**Pulmonalvenöse Stauung und Thrombose.** Die häufigste Ursache pulmonaler Ödembildung ist ein Anstieg des mikrovaskulären Drucks ( $P_c$ ) durch Stauung des Bluts vor dem linken Herzen (pulmonalvenöse Stauung; kardiogenes Ödem) bei Vitien oder myokardialer Insuffizi-

enz. In seltenen Fällen kann eine Thrombosierung der Pulmonalvenen ebenfalls eine Erhöhung des mikrovaskulären Drucks mit Ödembildung zur Folge haben.

**Proteinmangel.** Ein Abfall von  $\pi_{pl}$  (Proteinmangel) reicht dagegen als alleinige Ursache pulmonaler Ödembildung nicht aus.

**Blockade der Lymphdrainage.** Bei totaler Blockade der Lymphdrainage kommt es ebenfalls nicht zu einer diffusen pulmonalen Ödembildung, auch wenn sie regional, z. B. bei karzinomatösem Befall des Lymphsystems, nachgewiesen werden kann (Lymphangiomas carcinomatosa).

**Alveolokapilläre Permeabilität.** Bei erhöhter Permeabilität der Endothelschranke (Schrankenstörung;  $K_{fc} \uparrow$ ,  $\delta \downarrow$ ,  $\pi_i \uparrow$  durch vermehrten Proteinübertritt in das Interstitium) als Ursache pulmonaler Ödembildung ist die austretende Flüssigkeit proteinreich (über 50% des Plasmaproteingehalts). Eine gesteigerte alveolokapilläre Permeabilität als Ursache eines Lungenödems kann ausgelöst werden:

- infektiös-toxisch,
- posttransfusionell (Leukozytenagglutinine),
- inhalativ durch Reizgase oder nach Aspiration von Mageninhalt, Meerwasser oder Süßwasser.

Definitionsgemäß werden diese Formen der pulmonalen Ödembildung nach Ausschluss einer linkskardialen Genese in Abhängigkeit von der resultierenden Oxygenierungsstörung als »acute lung injury« (ALI) oder »adult respiratory distress syndrome« (ARDS) bezeichnet. Detailliert werden sie in Abschn. 9.1.3 besprochen.

Ein akut auftretendes Lungenödem, z. B. bei kardiogener Ursache, provoziert durch die interstitielle und alveoläre Flüssigkeitseinlagerung Diffusionsstörungen und insbesondere Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen bis zum erhöhten pulmonalen Shuntfluss. Zudem kann ein begleitendes Bronchialwandödem durch die Verdickung der Bronchialschleimhaut und eine bei vorbestehend erhöhter Atemwegsreagibilität zusätzlich auftretende Bronchokonstriktion zu einem erhöhten Atemwegswiderstand führen (bei kardiogener Verursachung auch als »Asthma kardiale« bezeichnet).

### 9.1.2 Kardiales Lungenödem

#### Symptome

Die Symptomatik des Lungenödems ist gekennzeichnet durch Husten, der beim manifesten Lungenödem von schaumigem Auswurf begleitet ist. Sowohl bei kardiogener Verursachung als auch bei ausgeprägten Schrankenstörungen kann durch kleine Mengen übergetretenen Bluts dieser schaumige Auswurf blutig tingiert sein.

Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe, flache Atmung durch Complianceabnahme bei interstitieller Flüssigkeitseinlagerung, Hypoxämie und Zyanose sind weitere Zeichen. Neben diesen Symptomen imponieren Unruhe, Angst, Schwitzen und eine meist ausgeprägte Tachykardie. Auskultatorisch finden sich feuchte, meist basale Rasselgeräusche, die beim ausgeprägten Lungenödem auch ohne Stethoskop wahrgenommen werden können.

**!** Beim interstitiellen Stadium erheben wir keine pathologischen Auskultationsbefunde.

Möglicherweise findet man begleitend ein verlängertes Expirium und eine Bronchospastik.

#### Diagnostik

**Anamnese.** Typische auslösende Konstellationen eines kardiogenen Lungenödems werden in der Übersicht dargestellt

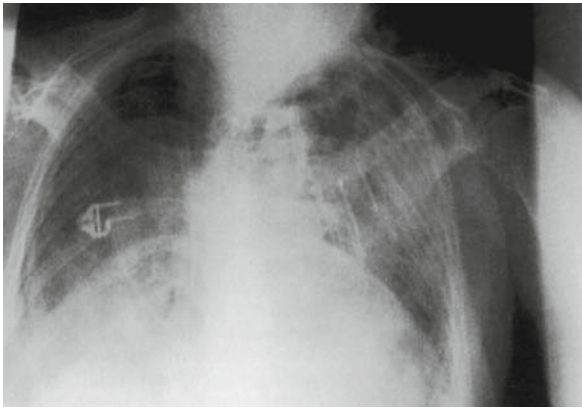
#### Häufige Auslöser eines kardiogenen Lungenödems

- Akuter Myokardinfarkt
- akute Myokarditis
- akute Mitralinsuffizienz (Sehnenfadenabriss, Papillarmuskelaabriss, Segelausriss)
- akute Dysfunktion einer Kunstklappe
- chronische Linksherzinsuffizienz (ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Aortenstenose bzw. -insuffizienz, Mitralstenose bzw. -insuffizienz)
- schwere hypertensive Krise
- Compliancestörungen des linken Ventrikels
- Rhythmusstörungen (tachykard: Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie; bradykard: AV-Block III)
- Intoxikation mit kardiotoxischen Substanzen

**Thoraxröntgen.** Typische Befunde sind:

- weite zentrale Gefäße,
- peribronchiale Ödemmanschetten (Unschärfe der zentralen Bronchien),
- beidseits vom Hilus ausgehende schmetterlingsförmige Verdichtungen.

Die Flüssigkeitseinlagerung in die Bindegewebssepten der Lobuli, die unterschiedlich ausgeprägt sind, verursachen die sog. *Kerley-Linien*; Kerley A vom Oberlappen zum Hilus ziehend, Kerley B peripher horizontal im Mittel- und Unterlappen gelegen sowie Kerley C zentral gelegen. Die Stauung zeigt sich als Verdichtung zunächst bilhilär, dann zunehmend beidseits basal, um mit zunehmender Intensität dann auch die mittleren und apikalen Ab-



■ **Abb. 9.1.** Thoraxübersichtsaufnahme einer Patientin mit schwerer kardialer Lungenödembildung und ausgeprägtem Pleuraerguss rechtsseitig

schnitte als sog. »weiße Lunge« (■ Abb. 9.1) zu erreichen. Eine vergrößerte Herzsilhouette kann auf eine kardiogene Ursache hindeuten (nicht bei akuter Mitralinsuffizienz); begleitend kann sich ein Pleuraerguss zeigen.

**EKG.** Im EKG finden sich ggf. Veränderungen bei kardiogener Verursachung (z. B. Rhythmusstörungen, frischer oder abgelaufener Myokardinfarkt).

**Echokardiographie.** Die echokardiographische Untersuchung ist sehr hilfreich zur raschen Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion (Hypo-, Akinesie) sowie der Mitralklappen- und Aortenklappenfunktion.

**Rechtsherzkatheter (Swan-Ganz-Katheter).** Der Rechtsherzkatheter hat sich bewährt zur Differenzierung zwischen kardiogenem Ödem und Ödem aufgrund einer Schrankenstörung. Pulmonalkapilläre Verschlussdrücke (Wedge-Drücke;  $P_c$ ) unterhalb von 16 mmHg schließen eine kardiogene Verursachung des Lungenödems weitgehend aus.  $P_c$ -Werte von 18–20 mmHg und mehr führen zu einer Flüssigkeitseinlagerung durch Rückstau vor dem linken Herzen; beim ausgeprägten alveolären Lungenödem liegen die Werte zum Teil über 28 mmHg. Eine mitunter schwierige Differenzierung zwischen kardial bedingtem Lungenödem und einem sich unabhängig davon (oder sekundär) entwickelnden pulmonalen Geschehen mit Permeabilitätssteigerung der pulmonalen Strombahn ergibt sich, wenn die  $P_c$ -Werte bei kardial verursachtem Ödem nach vorausgegangenem Flüssigkeitsentzug und therapeutischer Verbesserung der linksventrikulären Funktion bereits wieder normalisiert sind, radiologisch jedoch nachhängend noch eine deutliche Flüssigkeitseinlagerung imponiert.

**Messung des extravaskulären Lungenwassers.** Die Bestimmung erfolgt mittels Doppelindikator Technik: Ein Indikator markiert die intravaskuläre Flüssigkeit (Cardiogreen-

markiertes Albumin), der zweite Indikator markiert die extra- und intravaskuläre Flüssigkeit (Kälte), sodass aus der Differenz beider Signale das extravaskuläre Lungenwasser errechnet werden kann. Die Messung findet Verwendung bei komplexen Fragestellungen im Intensivbereich.

## Therapie

Vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung des kardiogenen Lungenödems ist die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, die über eine Senkung des mikrovaskulären Filtrationsdrucks der pulmonalen Strombahn mit konsekutiver Abnahme des extravaskulären Lungenwassers erreicht werden kann. Je nach auslösender Ursache (s. Übersicht in ► Abschn. 9.1.2) und Ausprägung des Lungenödems wird eine solche Therapie zunächst symptomatisch sein und nach Stabilisierung des Patienten werden sich weitere diagnostische Schritte und eine kausale Therapie anschließen. ■ Abb. 9.2 gibt einen Stufenplan zur symptomatischen Therapie beim Lungenödem wieder.

### Stufe I

Bei einer leichten Form des Lungenödems kann eine Besserung der Dyspnoe erreicht werden durch:

- Oberkörperhochlagerung,
- $O_2$ -Insufflation,
- sublinguale Nitroglyzerinapplikation,
- Förderung der Diurese mittels Diuretika i. v.

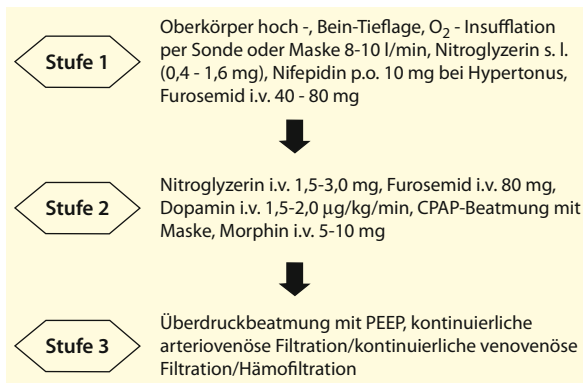
**$O_2$ -Insufflation.** Die  $O_2$ -Gabe stellt die einfachste Form der Oxygenierungs- oder Atemhilfe dar, vor allem wenn eine arterielle Hypoxämie als Gasaustauschstörung im Vordergrund steht. Sie kann über Nasensonden, Brillen oder über eine Gesichtsmaske erfolgen. Bei einer nasopharyngealen Applikation von 5–6 l angefeuchtetem  $O_2$ /min kann man von einer Anhebung der inspiratorischen  $O_2$ -Konzentration ( $F_iO_2$ ) auf über 0,4 (40%) ausgehen; dieser Prozentsatz kann bei Verwendung von Gesichtsmasken und Hauben zur effektiveren Anreicherung der Inspirationsluft mit  $O_2$  deutlich erhöht werden.

! Eine gefährliche Hyperkapnie unter der  $O_2$ -Applikation droht bei vorbestehender Erschöpfung der Atemmuskulatur. In diesen Fällen muss gleichzeitig beatmet werden.

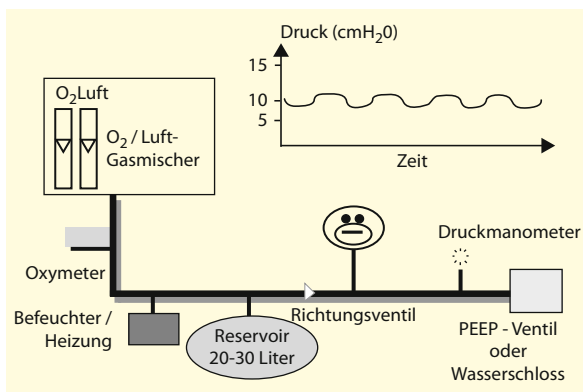
### Stufe II: medikamentöse Therapie

Bei ausbleibendem Erfolg wird man nach 10–20 min versuchen, durch Nitroglyzerininfusion in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck (der arterielle Mitteldruck sollte 70 mmHg v. a. bei Hypertonikern nicht unterschreiten) und durch eine erneute intravenöse Diuretikagabe eine Stabilisierung zu erreichen.

Hilfreich, vor allem durch die primär bronchodilatatorische Wirkung, kann auch die intravenöse Gabe von



■ **Abb. 9.2.** Flussschema zur symptomatischen Therapie beim kardiogenen Lungenödem

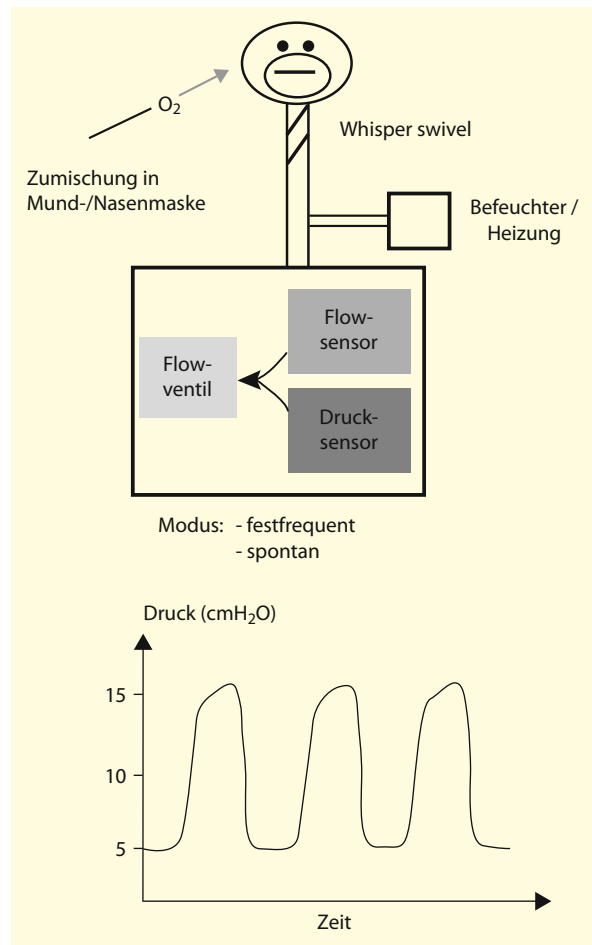


■ **Abb. 9.3.** Schematische Darstellung der Komponenten eines Continuous-Flow-CPAP-Systems. Die Komponenten eines solchen Systems umfassen ein Mischsystem für Luft und O<sub>2</sub>, einen Befeuchter mit Heizung und einen Reservoirbeutel aus Latex oder einen Faltenbalg mit einer hohen Compliance und einem Volumen von ca. 20–30 l. Das Reservoir sollte möglichst patientennah zur Druckkonstanz in das System integriert sein. Ein Richtungsventil hinter dem Volumenspeicher verhindert die Rückatmung von CO<sub>2</sub>. Das Expirationsteil ist mit einem mechanischen PEEP-Ventil oder einem Wasserschloss versehen. Durch eine korrekt gewählte hohe Flussrate (z. B. 30 l/min) und das große Reservoirvolumen wird auch bei schneller Atmung eine hohe Druckkonstanz des Systems nahezu »trägheitslos« gewährleistet, ohne wesentlichen inspiratorischen Druckabfall und ohne Aufbau eines »Druckbergs« bei der Expiration

Theophyllin sein, wobei vor der Applikation ein möglicher Anstieg der Herzfrequenz (tachykarde Rhythmusstörungen, hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion) mit seinen möglichen hämodynamischen Auswirkungen in die Überlegungen mit einbezogen werden sollte.

### Stufe II: nichtinvasive Beatmung

Bei zunehmender Dyspnoe sollte unter leichter Sedierung (5–10 mg Morphin s.c./i.v.) eine Maskenbeatmung mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck versucht



■ **Abb. 9.4.** Schematische Darstellung der Komponenten eines BiPAP-Systems. Das Beatmungssystem besteht aus einem gemeinsamen Inspirations- und Expirationssystem mit einer »whisper swivel« zur Ausatmung

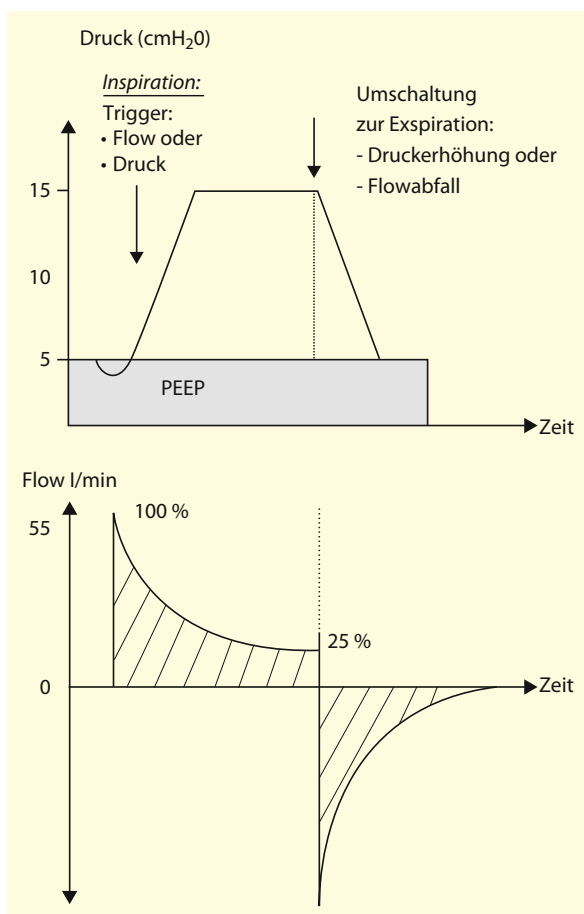
werden. Für die nichtinvasive Augmentierung der Spontanatmung via Maskentechnik sind verschiedene Modi mittlerweile etabliert (s. ► Kap. 15.3).

**CPAP-Therapie.** Neben den einfachen CPAP-Systemen (»continuous positive airway pressure«; ■ **Abb. 9.3**) ermöglichen auch alle modernen Respiratoren einen CPAP-Modus. Bei diesem Modus wird die Atmung des Patienten durch einen hohen Gasfluss unterstützt und endexpiratorisch wird der Atemwegsdruck durch die Ausatmung über ein Wasserschloss oder ein mechanisches PEEP-Ventil positiv gehalten (»positive endexpiratory pressure«).

**BiPAP-Therapie.** Der BiPAP-Modus (»bilevel positive airway pressure«; ■ **Abb. 9.4**) wird durch tragbare und einfach zu handhabende Ventilatoren angewandt, die ursprünglich für die intermittierende Heimbeatmung via Gesichts-, Nasen- oder Adam-Maske entwickelt wurden.

Dieses Verfahren wird jedoch auch bei der akuten respiratorischen Globalinsuffizienz unterschiedlicher Genese zunehmend zur initialen, nichtinvasiven Augmentierung der Spontanatmung eingesetzt. Ein hoher Gasfluss erzeugt einen positiven Atemwegsdruck, der zyklisch zwischen einem hohen inspiratorischen und einem niedrigeren expiratorischen Druckniveau wechselt, dabei kann ein patientengetriggelter oder ein zeitgesteuerter Modus mit fester Atemfrequenz gewählt werden.

**PSV/ASB.** Eine weitere Anwendungstechnik ist die PSV/ASB (»pressure support ventilation/assisted spontaneous breathing«; ■ Abb. 9.5). Realisiert wird diese Technik zumeist durch voll ausgerüstete Respiratoren, die dann jedoch zur nichtinvasiven Augmentierung der Spontanatmung via Maskentechnik eingesetzt werden. Dabei löst der Patient durch Druck- oder Flowtriggerung eine maschinelle Druckunterstützung aus; die Höhe der vorgewählten Druckunterstützung bestimmt das Ausmaß der Atemarbeit, die vom Respirator übernommen wird.



■ **Abb. 9.5.** Beatmungsdruck- und Flowverlauf bei PSV. Der Patient triggert druck- oder flowvermittelt die Unterstützung durch den Respirator

Die Effektivität einer nichtinvasiven Beatmung konnte in kontrollierten Studien nicht nur für COPD-Patienten mit akuter Dekompensation gezeigt werden, sondern reduzierte auch bei Patienten mit kardialen Lungenödem die Intubationsfrequenz und die Ausprägung der Gasaustauschstörungen signifikant.

### Stufe III: invasive Beatmung

Ist eine Oxygenierungsverbesserung mit den oben aufgeführten Therapiemaßnahmen nicht zu erzielen oder droht eine respiratorische Erschöpfung des Patienten, führt die Eskalation dieses Stufenplans zur endotrachealen Intubation und Überdruckbeatmung mit PEEP. Dies wird vor allem bei schwerer arterieller Hypoxämie ( $P_aO_2 < 60$  mmHg) mit starkem Anstieg des  $PCO_2$  erforderlich sein. Die maschinelle Beatmung beim Lungenödem kann als volumen- oder druckkontrollierte Beatmungsform durchgeführt werden.

Die Beatmungsparameter sollten dabei zunächst wie folgt gewählt und individuell auf den Gasaustausch und die Hämodynamik des Patienten angepasst werden:

- Atemfrequenz 10–14/min,
- Atemzugvolumen 5–10 ml/kg,
- Verhältnis Inspiration zu Expirationen von 1:2,
- PEEP 5–10 cmH<sub>2</sub>O.

Es sollten unter der Beatmung hohe Beatmungsspitzen drücke über 32 cmH<sub>2</sub>O und extreme PEEP-Werte vermieden werden, um sekundäre Komplikationen wie Barotrauma (Pneumothorax) oder hämodynamische Nebenwirkungen unter extremen PEEP (Abfall des Herzminutenvolumens durch Senkung der rechtsventrikulären Vorlast und Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast) zu vermeiden. Darüber hinaus kann ein Volumenzug mittels Nierenersatzverfahren (kontinuierlich venovenöse Filtration, Hämofiltration, Hämodialyse) bei ausbleibender Diurese notwendig werden.

### Weitere Therapiemaßnahmen

In Anlehnung an die Übersicht in ► Abschn. 9.1.2 sollen im Folgenden noch einige Aspekte zu den dort angeführten Auslösern erläutert werden.

**Vorlastsenkung.** Die Vorlastsenkung durch Nitroglyzerin oder Molsidomin gehört zu den etablierten Therapiemaßnahmen beim Lungenödem aufgrund einer linksventrikulären Insuffizienz. Sie kann durch Reduktion der linksventrikulären Füllungsdrücke zu einer Abnahme der diastolischen Wandspannung führen und darunter zur Verbesserung der Koronarperfusion und zu einem Anstieg der linksventrikulären Auswurfleistung verbunden sein. Im Gegensatz dazu kann bei einem compliancegestörten (»steifen«) linken Ventrikel eine Vorlastsenkung über die Reduktion der diastolischen Füllung zu einer signifikanten Senkung der Auswurfleistung führen.

**Nachlastsenkung.** Neben der Vorlastsenkung beim insuffizienten linken Ventrikel stellt die Nachlastsenkung ein weiteres wichtiges Behandlungskonzept zur Verbesserung der kardialen Auswurfleistung dar. Vor allem im drohenden oder manifesten kardiogenen Schock hat sich der Vasodilatator Nitroprussidnatrium wegen seiner guten Steuerbarkeit (Wirkungsverlust nach Absetzen innerhalb von Sekunden bis Minuten) klinisch bewährt. Die Infusion von Nitroprussidnatrium sollte einschleichend dosiert werden, um initiale Druckabfälle zu vermeiden (Beginn 2–10 µg/min). Die Effektivität der Therapie ist somit an die »Geduld« des Therapeuten gebunden. Jede weitere Dosissteigerung mit sofortigem vasodilatatorischem Effekt bedarf einer kurzen Phase der kardialen Dekompensation durch die Steigerung des Herzminutenvolumens, um stabile Blutwerte zu erzielen. Verläuft dieser Titrationsprozess erfolgreich, so kann ein Schockzustand unterbrochen werden und es kommt zur guten Perfusion aller Organe (Diuresesteigerung). Auf das deutliche Absinken der  $P_c$ -Werte folgt der Rückgang der pulmonalen Ödembildung bei gesteigerter linksventrikulärer Auswurffraktion. Alternative Medikamente zur Nachlastsenkung sind Nifedipin oder Urapidil, die sich vor allem bei der hypertensiven Krise bewährt haben.

**Sympathomimetika.** Eine Therapie mit Sympathomimetika kann im schweren kardiogenen Schock erforderlich werden. Dabei ist Dobutamin das Medikament der ersten Wahl. Erst nach Ausschöpfung einer Therapie mit Dobutamin und ggf. Phosphodiesterase-III-Hemmer sollte eine Adrenalintherapie in Kombination mit einer Nachlastsenkung (Nitroprussidnatrium) erwogen werden.

**Phosphodiesterase-III-Hemmer.** Ihr therapeutischer Stellenwert zur Behandlung des kardiogenen Schocks liegt in einer Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels, der zur Erhöhung des Herzminutenvolumens führen kann. Dieser Effekt kann durch die arterielle und venöse Vasodilatation noch verstärkt werden. Dabei ist auf einen ausreichenden Hydrationszustand des Patienten zu achten.

**Kalzium-Sensitizer (Levosimendan).** Diese Substanzgruppe wirkt über eine cAMP-unabhängige, ATP-neutrale Erhöhung der Kalziumempfindlichkeit der Herzmuskelzelle und steigert dadurch die myokardiale Kontraktilität. Darüber hinaus wirkt Levosimendan vasodilatatorisch, so dass es für den kardiogenen Schock ohne schwere begleitende Hypotension empfohlen wird. Besonders zu beachten ist die lange Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von 80 h. Die Therapiedauer bei der akuten Herzinsuffizienz sollte deshalb auf eine Infusionsdauer von 24 h beschränkt bleiben. Weitere Studien sind erforderlich, um den engültigen Stellenwert von Levosimendan als Inotropikum für den kardiogenen Schock zu klären.

## Kausale Therapie

Abschließend sei noch einmal auf die Einbindung einer kausalen Therapie zur erfolgreichen Beseitigung eines kardiogenen Lungenödems verwiesen:

- Beim akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock und pulmonaler Stauung sollte eine Lysetherapie oder Akut-PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) als kausale Therapie durchgeführt werden.
- Bei Klappenvitien oder akuter Mitralinsuffizienz ist über die kardiochirurgische Intervention rasch zu entscheiden.
- Eine pulmonale Stauung auf dem Boden von Vorhofflimmern mit schneller Überleitung erfordert eine rasche Aufdigitalisierung.
- Nicht zuletzt sollen beim schweren therapierefraktären Linksherzversagen die linksventrikulären Assistensysteme (intraaortale Gegenpulsation) zur Stabilisierung der kardialen Situation vor anschließender Kausaltherapie Erwähnung finden.
- Schließlich sei noch die Hyperhydratation im Verlaufe eines akuten oder chronischen Nierenversagens als Ursache einer pulmonalen Stauung oder eines Lungenödems erwähnt, die symptomatisch wie ein kardiogenes Lungenödem und kausal nur durch ein Nierenersatzverfahren therapiert werden kann.

## Verlauf und Prognose

Die Prognose eines kardial bedingten Lungenödems ist meistens gut, die langfristige Perspektive wird im Wesentlichen durch die Prognose der kardialen Grundkrankheit bestimmt. Bei der chronischen Lungenstauung (Mitralvitium) können sekundäre vaskuläre Umbauprozesse zu einer chronischen pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung führen.

## Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden müssen fibrosierende Lungenerkrankungen (zumeist chronischer Verlauf; Anamnese und Untersuchung der Bronchiallavage) und eine beidseitige interstitielle Pneumonie (Auskultation, Infektionszeichen, Sputum).

### 9.1.3 Das akute respiratorische Distress-Syndrom des Erwachsenen (ARDS)

#### Grundlagen

##### Definition

Der Begriff ARDS steht für jedes nicht kardial bedingte Lungenödem. In Anlehnung an die Symptomatik des respiratorischen Distress-Syndroms der Frühgeborenen

(ARDS) wurde von Ashbaugh (1967) der Begriff ARDS («acute/adult respiratory distress syndrome») eingeführt.

Das ARDS charakterisiert eine akute Gasaustauschstörung der Lunge, verursacht durch verschiedene Auslöser, die in der Regel von einer pulmonalen Flüssigkeits-einlagerung mit Störung der pulmonalen Vasomotorik und Abnahme der Compliance begleitet wird. Ein ARDS tritt bei Lungengesunden ohne besondere Prädisposition auf und ist unabhängig von Störungen des zentralen Atemantriebs, des Gasflusses in den großen und kleinen Atemwegen, des Blutflusses in den großen pulmonalen Gefäßen und der linksventrikulären Funktion.

Neben der primär pulmonalen Entzündungsreaktion mit sekundär hämatogener Lungenparenchymaffektion finden sich auch toxische, hypoxische oder hyperoxische sowie durch mechanischen Unterdruck ausgelöste Formen. Die nachfolgenden Ausführungen sind prinzipiell auf alle Formen des ARDS übertragbar. Spezielle Therapieansätze, die neben den allgemeinen Behandlungskriterien des ARDS für unterschiedliche Formen existieren, sind im Text erwähnt.

**Synonyma.** Eine Vielzahl von Synonyma des ARDS sind gebräuchlich, sie leiten sich zum Teil aus:

- unterschiedlicher Ätiologie (septische Lunge; posttraumatische pulmonale Insuffizienz; Posttransfusionslunge; Schocklunge, nichtkardiogenes Lungenödem) sowie
- unterschiedlicher pathophysiologischer Befunde («adult hyaline membrane disease»; »Capillary leak«-Syndrom) ab.

Diese Synonyma unterstreichen auch die häufige Assoziation des ARDS mit akuten Funktionsstörungen anderer Organe (akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen) z. B. im Rahmen eines septischen Geschehens. In diesen Fällen stellt das ARDS dann eine Teilkomponente des »multiple organ failure« (MOF) dar. Liegt das ARDS als Teilkomponente eines MOF vor, so muss auch mit einer aggravierenden Letalität gerechnet werden.

### Auslöser

In der Pathogenese des ARDS kann grundsätzlich zwischen »direkter« und »indirekter« Schädigung der Lunge unterschieden werden.

*Direkte Lungenparenchymschädigungen (alveolärer Zugang):*

- diffus ausgebreitete pulmonale Infektion (Auslöser sind Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen): »parapneumonisches« ARDS, Aspiration von Mageninhalt (Mendelson-Syndrom),
- Lungenkontusion,
- Aspiration von Süßwasser oder Salzwasser (Ertrinken),
- Exposition gegenüber hohen  $O_2$ -Partialdrücken,

- Inhalation toxischer Gase ( $NO_2$ , Ozon, Rauchgase),
- rascher Aufstieg in große Höhen (Höhenödem oder hypoxisches Lungenödem),
- chemische Agenzien mit bevorzugter Verteilung in die Lunge (z. B. Paraquat, Bleomycin, Amiodarone),
- »interstitieller Unterdruck«: Reexpansion, schwere obere Atemwegsobstruktion.

*Indirekte Lungenparenchymschädigungen (vaskulärer Zugang).*

- Sepsis, Endo-, Exotoxinämie,
- SIRS («systemic inflammatory response syndrome»),
- Polytrauma,
- TRALI («transfusion related acute lung injury»),
- disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie,
- Operationen mit langen kardiopulmonalen Bypasszeiten,
- hämorrhagischer Schock mit Massentransfusion,
- Verbrennungen,
- Pankreatitis,
- Narkotikaintoxikation (z. B. Heroin, Barbiturate),
- Embolie (Fruchtwasser, Fett),
- Schädel-Hirn-Trauma, intrakranielle Drucksteigerung,
- Sichelzellerkrankung, schwere Verlaufsform der Malaria.

### Kriterien

Probleme entstehen bei der Abgrenzung zwischen ARDS und der nicht klassischen Verlaufsform der Pneumonie. Normalerweise wird eine lokale/umschriebene infektiöse Verursachung einer Gasaustauschstörung als Pneumonie vom ARDS abgegrenzt. Pneumonien können jedoch eine diffuse Ausbreitung inflammatorischer Prozesse in der gesamten Lunge zur Folge haben, ein Vorgang, der mit dem Begriff »parapneumonisches« ARDS beschrieben wurde. Die Übergänge zwischen Pneumonie und ARDS sind fließend und entziehen sich häufig einer exakten klinischen Definition. Aus diesem Grund hat die jüngste amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz zum Thema ARDS eine »pragmatische« Definition dieses Krankheitsbilds gewählt (■ Tab. 9.2). Als Kriterien eines ARDS wurden definiert:

- Schweregrad der Gasaustauschstörung ( $P_aO_2/F_iO_2 < 200$  mmHg),
- Lunge durch Infiltrate beidseitig betroffen,
- keine kardiogene Verursachung der Ödemeinlagerung,
- akuter Beginn der Erkrankung.

Werden diese Kriterien im Verlauf einer schwerwiegenden Pneumonie beobachtet, sieht die Konsensuskonferenz die Definition eines ARDS ebenso erfüllt wie z. B. nach Aspiration oder nach Polytrauma. Wenn die Gas-



■ **Tab. 9.2.** Kriterien des »acute lung injury« (ALI) und des »acute respiratory distress syndrome« (ARDS) laut Konsensuskonferenz

	Verlauf	Oxygenation	Thoraxröntgen	Pulmonalkapillärer Druck (P <sub>c</sub> )
ALI-Kriterien	Akuter Beginn	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> <300 mmHg (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilaterale Infiltrate	<18 mmHg, wenn gemessen, oder kein klinischer Hinweis auf linkskardiale Funktionseinschränkung
ARDS-Kriterien	Akuter Beginn	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> <200 mmHg (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilaterale Infiltrate	<18 mmHg, wenn gemessen, oder kein klinischer Hinweis auf linkskardiale Funktionseinschränkung

austauschstörungen bei sonst gleicher Definition einen bestimmten Schweregrad (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>>300 mmHg) nicht erreichen, wird der Begriff ALI (»acute lung injury«) vorgeschlagen (■ Tab. 9.2).

### Epidemiologie

Schätzungen zur Häufigkeit des ARDS hängen im hohen Maße von der diskutierten Definition, insbesondere vom Schweregrad der Gasaustauschstörung als Eingangskriterium eines ARDS ab.

**Inzidenz.** Die Inzidenz liegt je nach definiertem Schweregrad der initialen Gasaustauschstörung zwischen 3 pro 100.000 und 75 pro 100.000.

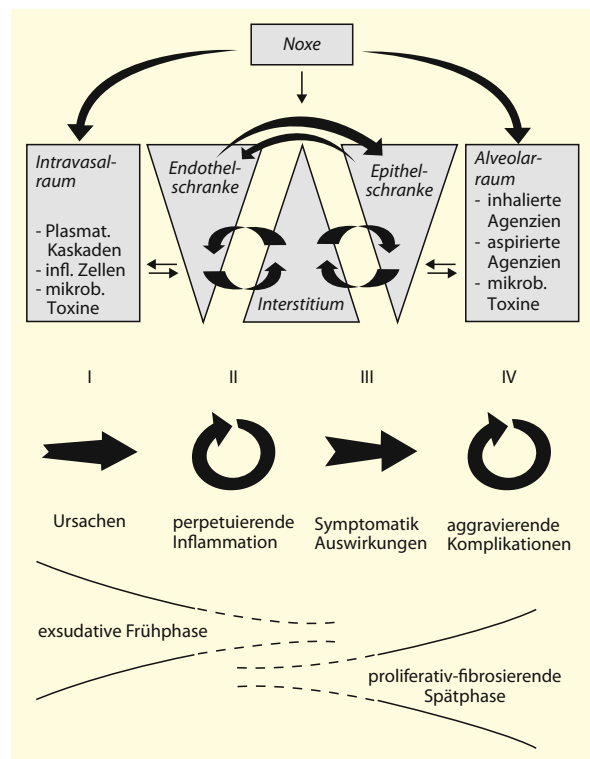
**Letalität.** Die Angaben zur Letalität schwanken ebenfalls in Abhängigkeit vom Schweregrad des ARDS zwischen 50–70%.

### Ausprägungsgrade

Die organphysiologischen Veränderungen können beim ARDS unterschiedliche Ausprägungsgrade aufweisen. Bekannt sind Verlaufsformen (insbesondere in der Frühphase) mit prädominanter interstitieller und alveolärer Ödembildung und dennoch nur mäßig gestörter Gasaustauschfunktion der Lunge (radiologisch »weiße Lunge« bei nur mäßig erhöhtem F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>). Demgegenüber gibt es schwerwiegende Störungen der Gasaustauschfunktion (Shunt, Ventilations-Perfusions-Fehlverteilung), die nach radiologischen und CT-Kriterien mit nur mäßig erhöhter interstitieller und alveolärer Flüssigkeitseinlagerung verbunden sind. Die Gasaustauschstörungen selbst können sich in unterschiedlichen Varianten darstellen: Sie können charakterisiert sein durch prädominanten Shuntfluss bei ansonsten normaler Ventilations-Perfusions-Verteilung oder durch ein ausgeprägtes »Mismatch« von Perfusions- und Ventilationsfluss.

### Pathogenese

Die ein ARDS auslösenden Ereignisse können primär über den Intravasalraum oder primär über den Alveolarraum Zugang zum Lungenparenchym gewinnen (■ Abb. 9.6).



■ **Abb. 9.6.** Übersicht zu auslösenden Ereignissen und zur mehrstufigen Entwicklung des ARDS

Bei einer systemischen Triggerung des Geschehens wird die pulmonalvaskuläre Einschwemmung von Produkten aktivierter Kaskadensysteme, von aktivierten inflammatorischen Zellen sowie (bei der Sepsis) von bakteriellen Toxinen als hauptverantwortlich angesehen (■ Abb. 9.6 u. 9.7). Auslöser eines ARDS mit transbronchialen Zugang zur Lunge sind im Wesentlichen inhalede Agenzien (z. B. Rauchgase) sowie aspirierte Materialien und lokal liberierte mikrobielle Agenzien im Rahmen einer Pneumonie.

Pulmonalvaskulär eingeschwemmte oder primär alveolär deponierte Effektoren lösen als »zweite Welle« der pathogenetischen Sequenz eine perpetuierende Inflammation im Lungenparenchym selbst aus. Dieses entzünd-

liche Geschehen ist in grober Vereinfachung durch eine exsudative Frühphase und eine häufig schwer abgrenzbare proliferativ-fibrosierende Spätphase gekennzeichnet (■ Abb. 9.6).

**Folgen**

Die Beeinträchtigungen der Organphysiologie durch die perpetuierende Inflammation an der Gasaustauschstrecke führen zu:

- interstitieller und alveolärer Ödembildung (bei endoepithelialer Permeabilitätserhöhung),
- pulmonalvaskulärer Vasokonstriktion, Mikroembolisation, Mikrothrombosierung,

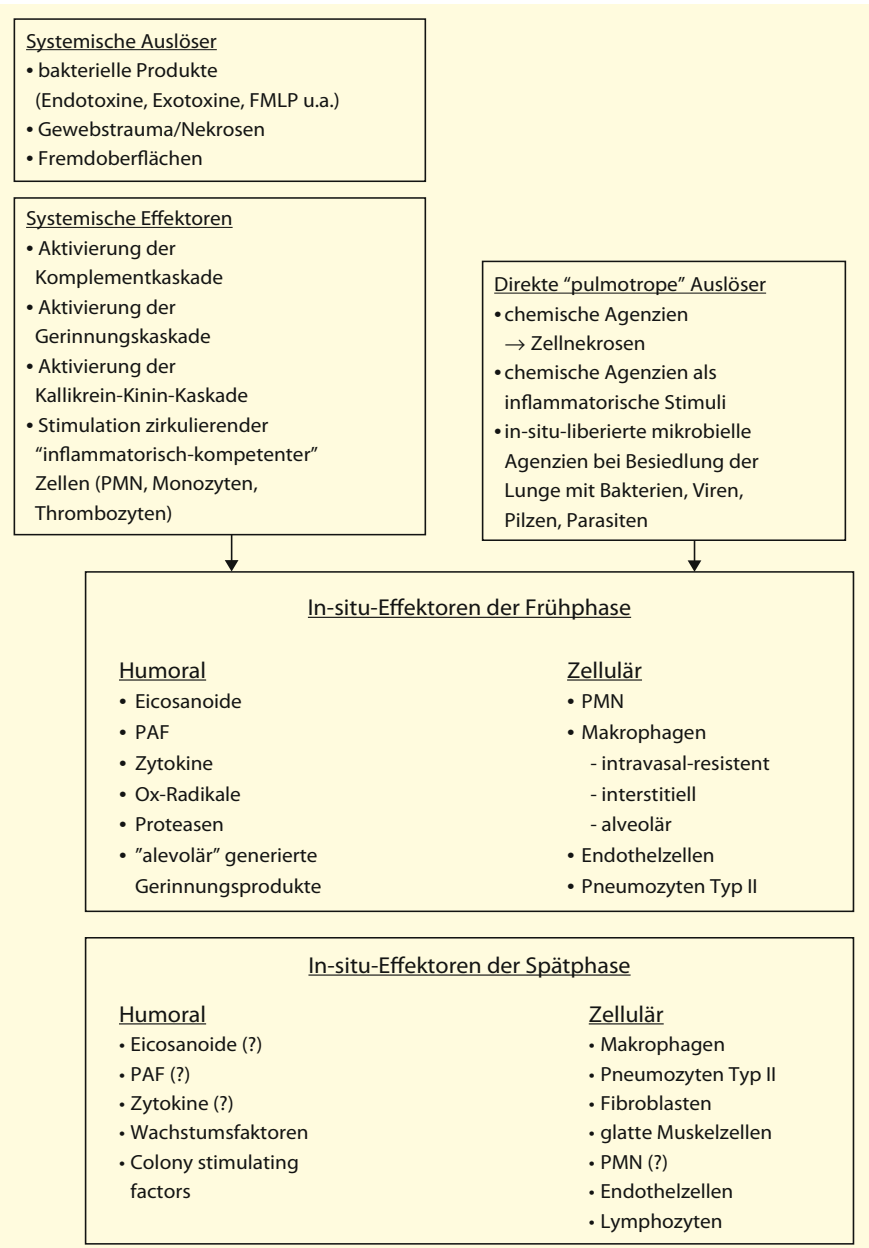
- Atelektasenbildung durch Störung der alveolären Surfactantfunktion.

**Symptome**

Klinisch resultieren hieraus die typischen Symptome des ARDS:

- Gasaustauschstörung,
- pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung.

Diese pathophysiologischen Veränderungen können nach gegenwärtigem Kenntnisstand wesentlich zur Unterhaltung des Krankheitsgeschehens beitragen; zusätzlich aggravierende Komplikationen kommen hinzu.



■ **Abb. 9.7.** Übersicht zu inflammatorischen Abläufe beim ARDS. *FMLP* formyliertes Methionin-Leucin-Phenylalanin, *PMN* polymorphkernige Granulozyten, *PAF* plättchenaktivierender Faktor

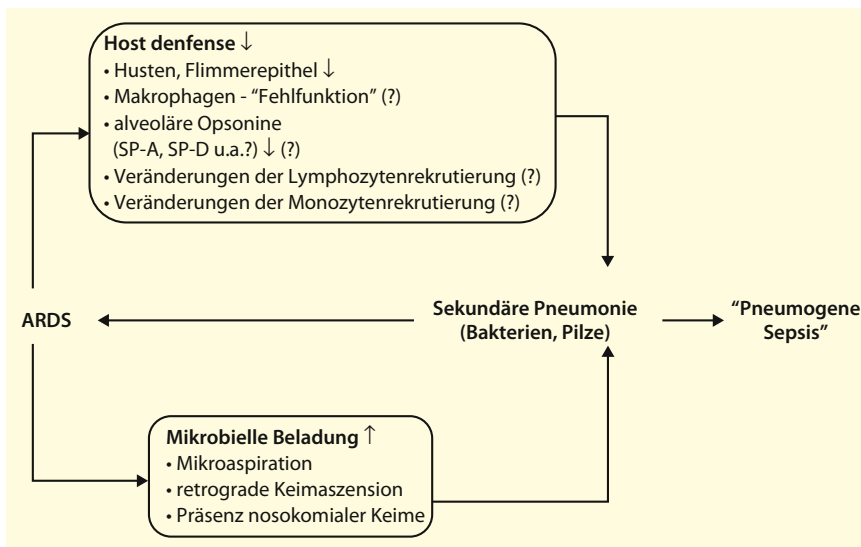
## Komplikationen

Hervorzuheben sind insbesondere Störungen der Host-defense-Mechanismen (Abwehrmechanismen der Lunge) und des alveolären Surfactantsystems.

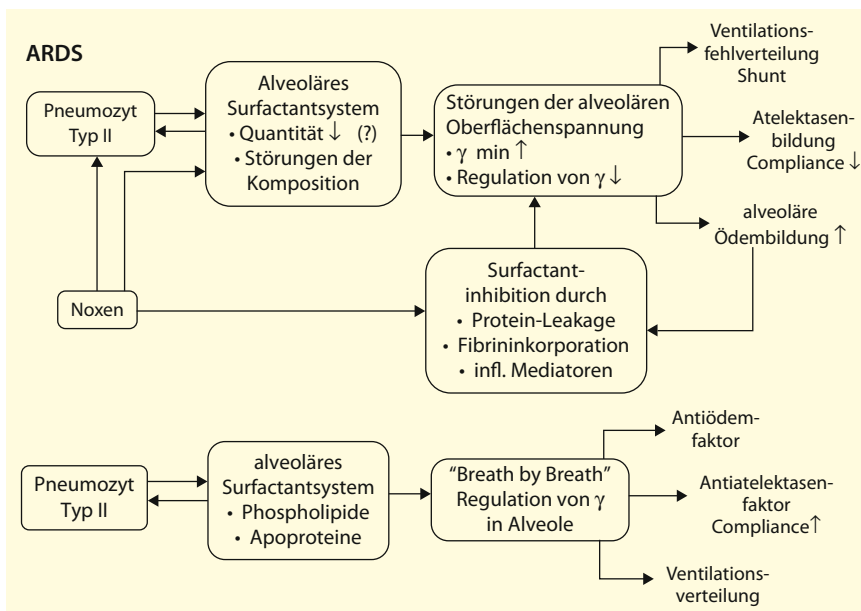
**Host-defense-Mechanismen.** Die Host-defense-Mechanismen im alveolären Kompartiment sind einerseits unter den Bedingungen eines ARDS kompromittiert; grundsätzliche Vorstellungen hierzu sind in (■ Abb. 9.8) aufgeführt. Andererseits kommt es insbesondere bei beatmeten Patienten zu einer vermehrten mikrobiellen Belastung der Lunge, die im Wesentlichen über eine retrograde Keimaszension aus dem Gastrointestinaltrakt mit Mikroaspirationen verursacht wird. Hieraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Dauer des ARDS

eine zunehmende Inzidenz nosokomialer Pneumonien, die mit einem signifikanten Anstieg der Letalität verbunden ist.

**Alveoläre Surfactantfunktion.** Ausgeprägte Störungen der alveolären Surfactantfunktion sind in klinischen Studien beim ARDS nachgewiesen worden. Zugrunde liegt nach diesen Untersuchungen nur zu einem geringen Anteil ein absoluter Mangel an Surfactant, wie er für das IRDS des Frühgeborenen typisch ist, sondern es dominieren Veränderungen der Surfactantkomposition. Darüber hinaus ist die Inhibition der Surfactantfunktion durch extravadierte plasmatische Proteine und inflammatorische Mediatoren sowie alveoläre Gerinnungsprozesse von besonderer Bedeutung (■ Abb. 9.9).



■ **Abb. 9.8.** Abwehrmechanismen der Lunge (Host-defense-Mechanismen); SP-A, SP-D Surfactantprotein A und D



■ **Abb. 9.9.** Physiologische Surfactantfunktionen und Veränderungen beim ARDS.  $\gamma$  Oberflächenspannung

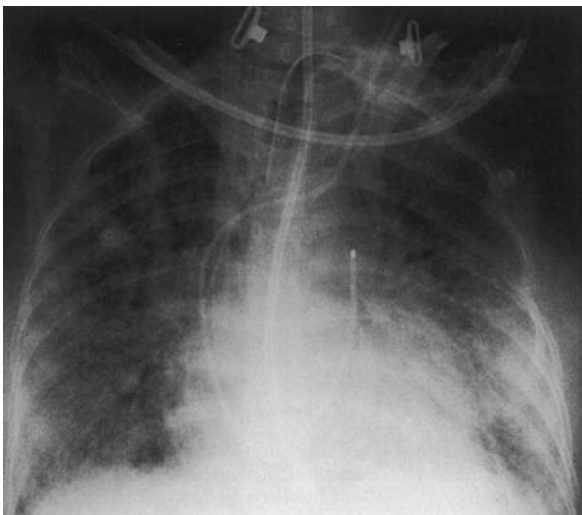
## Diagnostik

Die Diagnostik eines manifesten ARDS stellt unter klinischen Bedingungen in der Regel kein größeres Problem dar. Man wird immer dann an ein ARDS denken, wenn ein direkter pulmonaler Auslöser zur schweren respiratorischen Insuffizienz führt (Aspiration, Inhalationstrauma). Schwieriger ist mitunter die Diagnose im Fall eines indirekten Auslösers, bei dem eine extrapulmonale Erkrankung im Vordergrund steht, die im Verlauf jedoch durch ein ARDS kompliziert werden kann.

## Differenzialdiagnose

**Kardiogenes Lungenödem.** Obligatorisch ist im diagnostischen Ablauf die Differenzierung der bilateralen, radiologischen Infiltrate (■ Abb. 9.10) gegenüber dem kardiogenen Lungenödem (Anamnese, EKG, Echokardiographie, kapillärer Verschlussdruck <18 mmHg beim Swan-Ganz-Katheter), die nur in den seltenen Fällen eines kombinierten Auftretens von Linksherzinsuffizienz und ARDS nicht sicher gelingt.

**ARDS und sekundäre Pneumonie.** Weiterhin kann die Beurteilung der Frage, ob ein primär nicht infektiös verursachtes ARDS durch eine sekundäre Pneumonie überlagert wird, schwierig sein. Wie bei der Pneumonie allgemein können hierzu verschiedene Verfahren der Keimmasservation zur Anwendung kommen (Trachealspirat, Bronchialsekret, quantitative Keimbestimmung aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialbürstung). Obwohl diese Techniken bei beatmeten Patienten leicht durchgeführt werden können, ist bislang keine als ideal zu bezeichnen. Es ergeben sich im Wesentlichen 2 klinisch relevante Problemstellungen. Zum einen stellt sich die Frage, ob bei einem Keimnachweis lediglich eine Besiedlung oder schon eine (organinvasive) Infektion vorliegt. Ein möglicher



■ Abb. 9.10. Thoraxübersicht bei schwerem ARDS septischer Genese

Ansatz, dies nach der Zahl der gefundenen Erreger z. B. in der Bronchiallavage zu entscheiden, muss zurzeit noch als unbefriedigend angesehen werden. Zum anderen besteht die Problematik, dass ein In-vitro-Keimnachweis auch bei klinisch sicherer Infektion unter laufender Antibiotikatherapie häufig nicht gelingt, da das Erregerwachstum durch wirksame Antibiotikakonzentrationen im gewonnenen Material verhindert wird.

**Lungenembolie.** Neben der kardial verursachten respiratorischen Insuffizienz als häufigste Differenzialdiagnose sollte immer an eine akute Lungenembolie gedacht werden (Thoraxröntgen, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Angiographie, Spiral-CT).

**Weitere Differenzialdiagnosen.** Seltene Differenzialdiagnosen, die durch serologische (Antikörper) oder bronchoskopische Untersuchungen (Zelldifferenzierung in der Bronchiallavage, transbronchiale Biopsie) abgeklärt werden können, sind:

- eosinophile Pneumonien,
- pulmonale oder pulmorenale Vaskulitiden,
- exogen-allergische Alveolitiden oder
- fulminant verlaufende fibrosierende Alveolitiden,

■ Tab. 9.2 fasst die wesentlichen diagnostischen Kriterien zusammen.

## Prävention und Therapie

Angesichts des weiten Spektrums an Auslösern mit direkter oder sekundärer Lungenparenchymaffektion können präventive Maßnahmen zur Vermeidung eines ARDS an dieser Stelle nur exemplarisch vorgestellt werden.

Allgemeines Ziel ist es, eine (weitere) direkte Einwirkung von Noxen auf das Lungenparenchym zu unterbinden und Auslöser mit sekundärer Aktivierung inflammatorischer Zellen und zirkulierender humoraler Kaskadensysteme und somit sekundärer hämatogen vermittelter Lungenparenchymaffektion zu vermeiden oder therapeutisch zu sanieren.

**Direkte Lungenparenchymschädigungen (alveolärer Zugang).** Eine Prävention direkter Lungenparenchymschädigungen besteht z. B. im Erkennen und Vermeiden von Aspirationsereignissen, so bei Patienten mit neurologisch verursachten Schluckstörungen, bei bewusstseinsgetriebenen Patienten, bei Patienten unter maschineller Beatmung (zu letzterem Aspekt siehe im Folgenden unter nosokomiale Pneumonie).

**Indirekte Lungenparenchymschädigungen (vaskulärer Zugang).** Bei der Prävention indirekter Lungenparenchymschädigungen (Auslöser mit sekundär/hämatogen

gen vermittelter Lungenparenchymaffektion) steht aufgrund ihrer quantitativen Bedeutung die Vermeidung und Therapie der Sepsis im Vordergrund, die auf den Hauptsäulen »Fokussanierung« und »differenzierte Antibiotikatherapie« ruht. Die Bedeutung dieser Ansätze muss besonders unterstrichen werden, da im Verlauf einer Sepsis die Inzidenz des ARDS extrem erhöht ist und ohne Beherrschung einer zugrunde liegenden Sepsis eine therapeutische Sanierung eines bereits manifesten ARDS nahezu ausgeschlossen ist. Es bleibt abzuwarten, inwiefern durch Weiterentwicklungen immunologischer Therapieansätze (Plasmen mit Anreicherung an Anti-Endotoxin-Antikörpern, monoklonale Anti-Endotoxin-Antikörper, Antikörper gegen bakterielle Exotoxine) eine effektive Erweiterung des therapeutischen Arsenalts bei septischen Krankheitsbildern möglich ist. Jedes Schockgeschehen sollte durch intensivmedizinische Maßnahmen möglichst frühzeitig und umfassend behandelt werden, um die Entwicklung sekundärer Organkomplikationen unter Einschluss des ARDS zu verhindern.

Zusammenfassend stellt die Therapie auslösender Ereignisse, soweit dieses klinisch möglich ist, zur Reduktion der Inzidenz eines ARDS oder zur Therapie eines bereits begonnenen ARDS ein klinisch wichtiges Behandlungskonzept dar.

### Antiinflammatorische Ansätze bei systemischer Auslösung

Bei systemischer Auslösung des ARDS (z. B. Sepsis, Polytrauma) ist der Versuch naheliegend, Inzidenz und Perpetuierung des Krankheitsgeschehens durch Inhibition plasmatischer Kaskadensysteme und zirkulierender inflammatorischer Zellen zu inhibieren (■ Tab. 9.3).

**Heparin und Antithrombin III.** Klinisch etabliert ist die Applikation von Heparin und/oder Antithrombin III, um bei disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC; Verbrauchskoagulopathie) eine weitere Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Entstehung von löslichem und partikulärem Fibrin zu supprimieren. Doch auch bei nicht manifester DIC findet Heparin generell eine weite Verwendung im intensivmedizinischen Bereich, um einer Aktivierung intravasaler Gerinnungsprozesse vorzubeugen. Im Hinblick auf die pulmonalen Veränderungen beim ARDS besteht die Rationale für eine Heparinisierung darin, dass sowohl Mikroembolie als auch lösliches Fibrin (Fibrinmonomer-Fibrinogen-Komplexe) in experimentellen Systemen Auslöser eines ARDS darstellen. Darüber hinaus können gerade in der Frühphase des ARDS häufig Produkte einer intravasalen Gerinnung in der pulmonalen Mikrozirkulation histologisch nachgewiesen werden. Trotz der breiten klinischen Etablierung dieses Vorgehens gibt es jedoch keine kontrollierte klinische Studie, die schlüssig beweisen würde, dass durch die Suppression der Gerinnungsaktivierung die Inzidenz des ARDS vermindert oder die Progression einer bereits eingetretenen akuten respiratorischen Insuffizienz durch dieses Vorgehen reduziert wird.

Ebenfalls aus experimentellen Überlegungen ist ein Konzept entwickelt worden, hohe Dosen an Antithrombin III aufgrund seiner breiten Antiproteasenwirkung zur Senkung der Inzidenz sowie der Letalität des ARDS einzusetzen. Dieser Ansatz stellt die Bedeutung leukozytärer Proteasen für die pathogenetische Sequenz des ARDS in den Vordergrund, hierzu stehen jedoch kontrollierte klinische Studien noch aus.

■ Tab. 9.3. Antiinflammatorische Therapieansätze zur Inhibition systemischer Auslöser

Effektorsystem	Therapieansatz	Klinische Studien
Gerinnungssystem	Heparin	Keine Studie(n), jedoch klinisch etabliert
	Antithrombin III (auch Proteaseninhibition)	Laufende klinische Studie(n)
Kalikrein-Kinin-System	Aprotinin	Kein Benefit
	Neuere Inhibitorsubstanzen	Bislang keine Studien
Komplement	C <sub>1</sub> -Esterase-Inhibitor	Nur Fallberichte
Granulozyten	Pentoxifyllin (auch Anti-TNF-Konzept)	Laufende klinische Studien
	Hemmung von Adhäsionsmolekülen	Keine Studie(n), jedoch geplant
	Eicosapentaensäure (auch Anti-Eicosanoid-Strategie)	Keine Studie(n), jedoch geplant
Thrombozyten	Hemmung von Adhäsionsmolekülen	Keine Studie(n)
Monozyten		
Lymphozyten		

**Aprotinin.** Als weitere Antiprotease mit bevorzugter Wirkung auf das Kallikrein-Kinin-System wurde Aprotinin bei Patienten mit ARDS zur Anwendung gebracht, ohne dass ein klinischer Benefit nachgewiesen wurde.

**C<sub>1</sub>-Esterase-Inhibitor.** Zur Inhibition des Komplementsystems steht gegenwärtig nur der C<sub>1</sub>-Esterase-Inhibitor zur Verfügung. Über dessen Einsatz bei Sepsispatienten existieren gegenwärtig nur Kasuistiken; kontrollierte Studien im Hinblick auf eine mögliche Reduktion der Inzidenz und/oder Progression des ARDS liegen nicht vor.

**Prostaglandin E<sub>1</sub>.** Therapeutische Ansätze zur Suppression der Granulozytenaktivierung sind aufgrund zahlreicher experimenteller Studien über die Rolle dieser Entzündungszellen in der Initialphase des ARDS interessant. Zum Teil fand die intravenöse Applikation von Prostaglandin E<sub>1</sub> auch unter diesem Gesichtspunkt klinische Anwendung. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass die erreichbaren Plasmakonzentrationen an PGE<sub>1</sub> und wahrscheinlich auch möglicher aktiver Metabolite für eine effektive Inhibition der Granulozytenaktivierung durch zahlreiche inflammatorische Stimuli nicht ausreichen.

**Pentoxifyllin.** Beeindruckende experimentelle Daten im Hinblick auf die Granulozytenaktivierung und die Inhibition der Endotoxin-induzierten Bildung des Tumornekrosefaktors (TNF) liegen für Pentoxifyllin vor. Klinische

Untersuchungen zum Einfluss von Pentoxifyllin konnten jedoch bislang keinen Benefit für den Krankheitsverlauf beim ARDS sichern.

**Eicosapentaensäure.** Weitere noch klinisch zu überprüfende Therapieansätze zur Suppression der Granulozytenaktivierung und -diapedese stellen eicosapentaensäureangereicherte Lipidpräparationen und *monoklonale Antikörper* gegen leukozytäre Adhäsionsmoleküle dar. Bei diesen Therapieoptionen wird allerdings kritisch zu fragen sein, inwieweit der mögliche Vorteil einer Suppression granulozytenassoziierter inflammatorischer Prozesse nicht durch den Nachteil der Schwächung der Host-defense-Kompetenz aufgehoben wird.

**Weitere Inhibitoren.** Ebenso existieren keine kontrollierten Studien, die zeigen könnten, dass eine Inhibition systemischer Thrombozytenaktivierung ein wesentliches Konzept für die Prophylaxe des ARDS darstellen würde. Gleiches gilt für denkbare Therapieansätze im Hinblick auf zirkulierende Monozyten und Lymphozyten.

### Antiinflammatorische Ansätze bei lokaler Auslösung

Auf der Ebene der inflammatorischen Abläufe im Lungparenchym selbst (vaskuläres, interstitielles und alveoläres Kompartiment) sind zahlreiche prophylaktische und therapeutische Interventionen denkbar (■ Tab. 9.4). Das

■ Tab. 9.4. Antiinflammatorische Therapieansätze zur Inhibition lokaler entzündlicher Abläufe

Therapieprinzip	Rationale	Klinische Studien
Kortikoide	Breite (unspezifische) antiinflammatorische Potenz	Inzidenz: N=4; Therapie: N=2; kein Benefit
Zyklooxygenasehemmer	Thromboxansuppression	Indomethacin: kein Benefit
Thromboxansynthetasehemmer	TX-Suppression	Dazoxiben: kein Benefit Ketoconazol: kein Benefit
Lipoxygenasehemmer	LT-Suppression	Studien geplant
LT-Antagonisten	LT im Urin/BAL	
Eicosapentaensäure		Laufende Studien
Acetylzystein	»O <sub>2</sub> -Radikal-Wirkung« in BAL	Kein Benefit auf Sterblichkeit
α-Tocopherol	»O <sub>2</sub> -Radikal-Wirkung« in BAL	Kasuistiken
Desferrioxamin	»O <sub>2</sub> -Radikal-Wirkung« in BAL	?
Anti-TNF	TNF in BAL	Studien geplant
Löslicher TNF-Rezeptor		
Weitere Antizytokine oder Rezeptorantagonisten	Zytokine in BAL	Studien geplant
PAF-Antagonist	Experimentelle Daten	Studie(n) geplant
α-1-Proteinase-Inhibitor	Elastase in BAL	Laufende Studien

BAL bronchoalveoläre Lavage, TX Thromboxan, LT Leukotrien, TNF Tumornekrosefaktor, PAF plättchenaktivierender Faktor

grundsätzliche Problem besteht darin, dass diese Ansätze mit Anwendung von Inhibitoren und/oder Antagonisten inflammatorischer Mediatoren jeweils nur einen Teilaspekt der pathogenetischen Abläufe erfassen und somit nicht effizient sein könnten. Andererseits ist es jedoch durchaus vorstellbar, dass bei bestimmten Auslösern bzw. Varianten des ARDS einzelne pathogenetische Sequenzen quantitativ so sehr dominieren, dass deren Suppression einen wesentlichen therapeutischen Effekt hat.

Für alle in **Tab. 9.4** aufgeführten spezifischen antiinflammatorischen Ansätze gilt, dass sie sich jeweils in bestimmten experimentellen Modellen zur Auslösung und/oder Therapie eines ARDS als wirksam erwiesen haben. Klinisch konnten entsprechende Mediatoren in der bronchoalveolären Lavage von ARDS-Patienten zum Teil in wesentlich erhöhter Menge nachgewiesen werden (z. B. Leukotriene, TNF, Interleukin-6 und -8 sowie – indirekt – O<sub>2</sub>-Radikale).

Erste klinische Studien zur Inhibition von Lipidmediatoren, zur Antagonisierung von O<sub>2</sub>-Radikalen, zur Hemmung des Zytokins TNF sowie zur Proteaseninhibition mit dem Ziel einer Reduktion der Inzidenz und Progression des ARDS wurden begonnen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann keiner der in **Tab. 9.4** aufgeführten spezifischen antiinflammatorischen Ansätze einen gesicherten Stellenwert für die Prophylaxe und Therapie des ARDS für sich beanspruchen.

**Kortikosteroide.** Entsprechendes gilt auch für die Anwendung hoch dosierter Kortikosteroide als »breite antiinflammatorische Therapiestrategie«. Aus theoretischen Gründen ist dieser Ansatz problematisch, weil keinesfalls alle inflammatorisch wirksamen Mediatorsysteme supprimiert werden (dies trifft sogar für die vielfach bei der Kortikoidtherapie in den Vordergrund gestellte Suppression von Lipoxygenaseprodukten der Arachidonsäure) und außerdem eine Hemmung von körpereigenen antiinflammatorischen Systemen beobachtet werden kann. Darüber hinaus bewirkt diese Intervention eine Suppression der Host-defense-Mechanismen der Lunge und des Gesamtorganismus, für die wahrscheinlich multiple Interferenzen mit dem Zytokinnetzwerk verantwortlich sind.

Kontrollierte Studien der letzten Jahre zum möglichst frühzeitigen Einsatz hoch dosierter Kortikoide bei Patienten mit Sepsis (»High-risk«-ARDS-Kollektiv) sowie bei Patienten mit manifester respiratorischer Insuffizienz haben keinen therapeutischen Benefit dieses Vorgehens im Hinblick auf Inzidenz und Letalität des ARDS nachweisen können. Dieses steht nur scheinbar im Widerspruch zu der klinischen Erfahrung, dass bei einigen Patienten mit ARDS durch hoch dosierte Kortikosteroide akut eine Verbesserung der Gasaustauschfunktion erreicht werden kann. Ein solcher Akuteffekt muss jedoch nicht zwangsläufig mit einer Verbesserung des Gesamtverlaufs einher-

gehen, zumal die zitierten klinischen Studien zum Teil eine deutlich erhöhte Rate von Sekundärinfektionen bei steroidtherapierten Patienten belegen.

Aus diesem Grund ist der Einsatz hoch dosierter Kortikosteroide bei Patienten mit hohem Risiko der Entwicklung eines ARDS bzw. mit manifester exsudativer Frühphase des ARDS nicht indiziert. Eine Ausnahme stellen selbstverständlich Patienten mit vorbestehender endogener oder therapieinduzierter (langzeitige Kortikoidapplikation) Nebennierenrindeninsuffizienz dar. Weiterhin können für bestimmte Auslöser einer akuten respiratorischen Insuffizienz Ausnahmen von dieser Therapieregulierung geltend gemacht werden.

So ist es gegenwärtig klinisch etabliert, *inhalative Kortikosteroide* zur Verhinderung einer akuten respiratorischen Insuffizienz (»toxisches« Lungenödem) nach Rauchgasinhalation einzusetzen. Bei Patienten mit ausgeprägter Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (früher P. carinii) und drohendem Übergang in ein ARDS wird ein frühzeitiger systemischer Einsatz von Kortikosteroiden befürwortet. Hintergrund dieser Therapiemaßnahme ist, über antiinflammatorische Effekte »Zeit zu gewinnen« für die Wirkung der parallel eingeleiteten speziellen antimikrobiellen Therapie. Bisher verfügbare Studien scheinen den Benefit dieses Vorgehens zu belegen.

Weiterhin etabliert ist eine *Hydrokortison-Therapie* (200–300 mg/Tag) bei Patienten mit septischem Schock und ARDS, wenn eine Vasopressorthherapie trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution zur Kreislaufstabilisierung notwendig ist. Im septischen Schock kann es zu einer *relativen Nebennierenrindeninsuffizienz* kommen, die mit einer abgeschwächten antiinflammatorischen Wirkung des endogenen Kortisols, einer reduzierten Ansprache auf Katecholamine und möglicherweise mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.

Als weiterer Aspekt für eine Kortikosteroidbehandlung beim ARDS wird die proliferativ-fibrosierende Spätphase des Krankheitsgeschehens diskutiert: Bei Patienten, die bei einer offenen Lungenbiopsie (!) fibroproliferative Veränderungen in Abwesenheit jeglicher Infektion aufwiesen, konnte durch mehrtägige Applikation hoch dosierter Steroide eine Reduktion der radiologischen und funktionellen Lungenparenchymveränderungen erzielt werden. Phase-II-Studien bestätigten den antiproliferativen Effekt niedrig dosierter Kortikosteroide für die Spätphase des ARDS. Eine kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie konnte jedoch den Benefit der Steroide hinsichtlich der Sterblichkeit bei Patienten im prolongierten Krankheitsverlauf nicht belegen.

### Symptomatische Therapie

Symptomatische Behandlungskonzepte in der Frühphase der akuten respiratorischen Insuffizienz müssen unter 2 Gesichtspunkten gesehen werden: einerseits der akute

Verbesserung der klinisch manifesten pulmonalen Funktionsstörung und andererseits der Verhinderung einer Progression zur proliferativ-fibrosierenden Spätphase und nosokomialer Pneumonie/Sepsis. Relativ einfach zu überprüfen sind die Auswirkungen einer Akutintervention auf zugängliche und messbare pathophysiologische Vorgänge, wie z. B. Störungen des Gasaustauschs, der pulmonalen Hämodynamik und Flüssigkeitsbilanz. Hierbei dient eine vorausgegangene oder therapeutisch erzielte Phase im Steady state als Maß für die Beurteilung der erzielten Veränderung durch eine akut zur Anwendung gebrachte therapeutische Maßnahme.

Es ist jedoch nicht möglich, von einer so erreichten akuten Verbesserung organphysiologischer Veränderungen auf eine Verringerung der Morbidität (Beatmungsdauer, Intensivstationsaufenthalt) und/oder der Letalität zu extrapolieren. Dieser Aspekt wird bei den nachfolgenden Behandlungskonzepten jeweils zu hinterfragen sein.


Die wichtigsten symptomatischen Therapieansätze sind:

- pharmakologische Beeinflussung der Vasomotion,
- Flüssigkeitsbilanz und  $O_2$ -Transport,
- Beatmungstherapie (nichtinvasiv, invasiv; permissive Hyperkapnie),
- Lagerungstherapie und kinetische Therapie,
- extrakorporale Oxygenierungsverfahren bzw.  $CO_2$ -Eliminierungsverfahren (ECMO/ECCO<sub>2</sub>R/ECLA),
- Liquidventilation,
- exogene Surfactantapplikation.

Pulmonale Hypertension und Perfusionsfehlverteilung sind die dominierenden vasomotorischen Veränderungen beim ARDS, die beide therapeutisch beeinflusst werden können.

**Verstärkung der hypoxischen Vasokonstriktion durch Almitrine.** Die Frühphase des ARDS ist durch ein irreguläres Verteilungsmuster von Vasokonstriktion und Vasodilatation in den pulmonalen Gefäßgebieten charakterisiert. Möglicherweise über endogen liberierte Vasodilanzien resultiert eine inadäquate Perfusion nicht oder minder ventilierter Areale, d. h. ein Versagen der hypoxischen Vasokonstriktion (von Euler-Liljestrand). Dieses Phänomen kann erheblich zu dem pulmonalen Shuntfluss beim ARDS beitragen. Almitrine (Vectarion), eine Substanz, die zur Steigerung des Atemantriebs bei COPD-Patienten eingesetzt wird, scheint über eine »Sensibilisierung« von  $O_2$ -Chemorezeptoren auch eine rein intrapulmonale Wirksamkeit zu besitzen. Nach intravenöser Applikation führt Almitrine bei beatmeten Patienten mit ARDS zu einer akuten Reduktion des pulmonalen Shuntflusses und hierüber zu einer akuten Verbesserung des Gasaustauschs, allerdings um den Preis eines Anstiegs des pulmonalarteriellen Drucks. Über die Charakterisie-

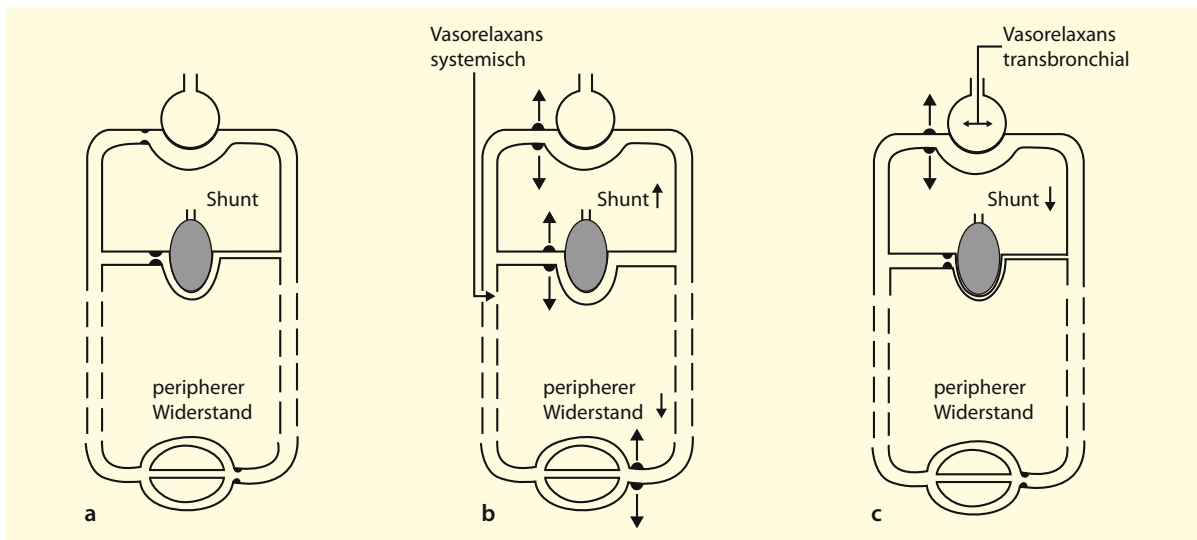
rung dieses kurzfristigen Effekts hinaus sind beim ARDS bislang keine Langzeituntersuchungen mit Almitrine, das in Deutschland nur in oraler Applikationsform verfügbar ist, durchgeführt worden.

**Intravasale Applikation von Vasodilanzien.** Durch die intravenöse Applikation von  $PGE_1$  oder  $PGI_2$  kann der erhöhte pulmonalvaskuläre Widerstand beim ARDS gesenkt werden (schematische Darstellung in  Abb. 9.11). Dieser Effekt ist dosisabhängig, die maximale Widerstandsreduktion beträgt ca. 30–50%. Sie klingt nach Absetzen der vasodilatativen Prostanoiden innerhalb kurzer Zeit ab. Begleitend findet sich in aller Regel eine Zunahme des Herzzeitvolumens und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion. Da die Vasodilatation nicht selektiv ist, d. h. alle Gefäßgebiete einbezogen werden, resultiert in den allermeisten Fällen eine Zunahme des Shuntflusses und/oder der Durchblutung minder ventilierter Areale. Da andererseits jedoch durch die Steigerung des Herzzeitvolumens die zentralvenöse  $O_2$ -Sättigung ansteigt, ergibt sich aus der Summe dieser Veränderungen meist nur ein mäßiger Abfall des  $P_aO_2$ . In manchen Fällen zwingt eine deutliche  $P_aO_2$ -Abnahme jedoch zu einer Erhöhung des  $F_iO_2$  bei beatmeten Patienten. Darüber hinaus kann durch die peripher vasodilatierende Wirkung der systemische Blutdruck in unterschiedlichem Ausmaß gesenkt werden. Dieser therapeutische Ansatz könnte unter 3 Aspekten beneficial sein:

- Korrelierend mit der Steigerung des Herzzeitvolumens kommt es zu einer Zunahme des  $O_2$ -Transports; dieser grundsätzliche therapeutische Ansatz wird im nachfolgenden Kapitel diskutiert.
- Theoretisch können vasodilatative Prostanoiden auch eine postkapilläre Vasokonstriktion reduzieren, hierüber den mikrovaskulären Druck senken und die Ödembildung der Lunge vermindern. Die Existenz eines solchen Effekts ist jedoch unter klinischen Bedingungen bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen worden.
- Neben ihren vasodilatatorischen Effekten hemmen  $PGE_1$  und  $PGI_2$  die Thrombozytenaggregation und möglicherweise weitere inflammatorisch kompetente Zellen und stellen somit zusätzlich einen Therapieansatz zur Reduktion der perpetuierenden Entzündungsmechanismen beim ARDS dar. Im Gegensatz zu einer früheren Untersuchung konnte eine verbesserte Überlebensrate von Patienten mit Sepsis und ARDS unter kontinuierlicher  $PGE_1$ -Therapie in 2 neueren kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden.

**Inhalative Vasodilanzien.** In experimentellen Untersuchungen und klinischen Studien bei ARDS-Patienten wurde der endotheliale relaxierende Faktor NO über den Inspirationsschenkel des Beatmungssystems zugeführt. Durch diese akute Intervention gelang eine rasche Ab-





■ **Abb. 9.11a–c.** Konzept der *selektiven* pulmonalen Vasodilatation durchtransbronchiale Applikation eines Vasorelaxans. Bei der respiratorischen Insuffizienz findet sich häufig eine ausgeprägte Perfusion (trotz Drosselung durch die hypoxische Vasokonstriktion) durch ödematöse/atelektatische Bezirke mit der Konsequenz des Shuntflusses. Bei systemischer Applikation eines vasodilatierenden Agens kommt es zu einer Gefäßweitung in *allen* Bezirken der Lunge und somit

in der Regel zu einer Zunahme des Shuntflusses und zusätzlich zu einer peripheren Gefäßweitung. Inhalative Applikation des Vasodilatans (gasförmig oder Aerosol) führt zu einer pharmakologischen Wirkung nur in gut belüfteten Arealen der Lunge mit *selektiver* Gefäßweitung in diesen Arealen durch hohe Lokalkonzentrationen verbunden mit einer Umverteilung des Blutflusses und Reduktion des Shuntflusses

senkung des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstands. Diese war jedoch *nicht* mit einer Zunahme des Shuntflusses und der Perfusion minderventilierter Areale verbunden. Dieses erklärt sich aus der Tatsache, dass über den inhalativen Zugang das vasodilatative Agens selektiv nur in gut oder zumindest mäßig ventilerte Areale der Lunge verteilt wird. Bei den meisten Patienten resultierte hieraus, trotz der erzielten Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands, sogar eine Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verteilung mit Abnahme des Shuntflusses und Anstieg des  $P_aO_2$  (■ Abb. 9.11). Eine peripher vasodilatierende Wirkung wurde unter der Anwendung nicht beobachtet.

Zwei kontrollierte, multizentrische Studien zur NO-Inhalation bei ARDS-Patienten sind mittlerweile abgeschlossen und konnten leider keinen signifikanten Überlebensvorteil belegen. Trotzdem ist die Inhalation von NO im Fall einer drohenden schweren Hypoxämie im Sinne eines individuellen Heilversuches zu erwägen.

Weitere Studien an ARDS-Patienten zeigten, dass ein entsprechendes Profil selektiver pulmonaler Vasodilatation auch durch Aerosolapplikation von  $PGI_2$  erreicht werden kann. Auch hierdurch gelingt es, aufgrund der hohen Lokalkonzentration im Alveolarraum und in den angrenzenden Kompartimenten eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalvaskulären Widerstands ohne wesentliche begleitende Großkreislaufgefäßweitung zu erreichen. Durch die bevorzugte Ge-

fäßweitung in den gut ventilerten Arealen (nur diese werden vom Aerosol erreicht) wird bei vielen der Patienten eine Umverteilung der Perfusion mit Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verteilung erreicht. Kontrollierte klinische Studien zur Aerosolapplikation beim ARDS sind bislang jedoch nicht durchgeführt worden.

Insgesamt besteht somit kein Zweifel daran, dass die Veränderungen in der pulmonalen Vasomotion in der exsudativen Frühphase des ARDS durch vasodilatative Agenzien beeinflusst werden können. Besonders attraktiv scheint grundsätzlich der transbronchiale Applikationsweg zu sein, da er unterschiedliche Therapieziele (Senkung der pulmonalvaskulären Drücke *und* Verbesserung der Perfusions-Ventilations-Fehlverteilung) verbindet. Hierdurch könnte prinzipiell die pulmonale Ödembildung vermindert und die Notwendigkeit der Anwendung »aggressiver« Beatmungsparameter (hohe  $F_iO_2$ -Werte und Beatmungsdrücke; s. unten) reduziert werden; dieses verbunden mit der Hoffnung, die Entwicklung zur proliferativ-fibrosierenden Spätphase der Erkrankung könnte möglicherweise vermieden werden.

Andererseits werden sowohl durch inhaliertes NO als auch durch aerosolisiertes  $PGI_2$  und  $PGE_1$  zahlreiche weitere biologische Effekte hervorrufen, die nicht akut messbar sind, jedoch wahrscheinlich ebenso erhebliche Relevanz für die Progression oder Regression der Erkrankung besitzen. Einfluss auf die endothelialen und epithelialen Schrankenfunktionen, Host-defense-Kompetenz im

Alveolarraum und Mesenchymaktivierung sind wichtige Schlagworte in diesem Zusammenhang. Gegenwärtig können diese Therapieansätze jedoch nicht für die tägliche Routine empfohlen werden.

**Flüssigkeitsbilanz und Sauerstofftransport**

Die endotheliale und epitheliale Schrankenstörung beim ARDS führt zu einer steileren Abhängigkeitsfunktion der pulmonalen Flüssigkeitsbilanz vom mikrovaskulären und somit linksatrialen Druck als unter Normalbedingungen. Mit anderen Worten findet sich beim ARDS schon eine pulmonale Flüssigkeitseinlagerung unter normalen linksatrialen Drücken (Abb. 9.12). Daraus folgt, dass ein »ödemfreier« Zustand allein durch Absenken des Filtrationsdrucks nicht erreicht werden kann, dass aber eine Reduktion des hydrostatischen Drucks in der pulmonalen Strombahn die Flüssigkeitseinlagerung in der Lunge

durchaus zu reduzieren vermag. Eine solche Absenkung des hydrostatischen Druckniveaus ist durch eine negative Flüssigkeitsbilanzierung des Patienten mit konsekutivem Abfall des zentralvenösen sowie des linksatrialen Drucks möglich (Diuretikatherapie, kontinuierliche arteriovenöse und kontinuierliche venovenöse Filtration, Hämofiltration, Hämodialyse).

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich bei denjenigen Patienten mit ARDS eine geringere Letalität fand, bei denen ein Volumenentzug sowie ein Absenken des kapillären hydrostatischen Drucks in der pulmonalen Strombahn möglich war, in der Vergleichsgruppe gelang dies nicht. Retrospektive Analysen legen nahe, beweisen jedoch nicht, dass hierbei der erreichte Flüssigkeitsentzug nicht nur Indikator einer verbesserten Ausgangsposition war, sondern *kausal* zu der Reduktion von Morbidität und Letalität beim ARDS beitrug.

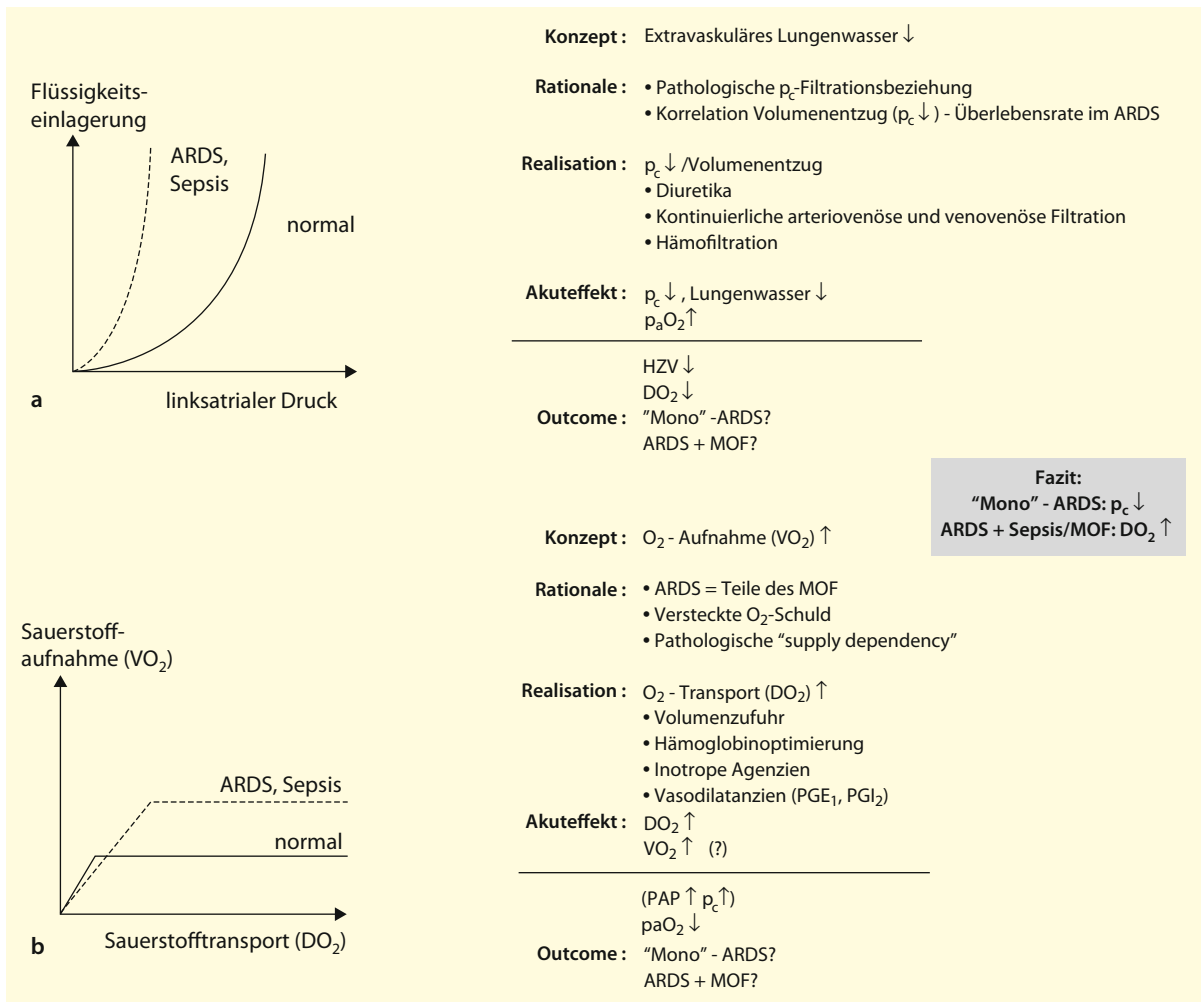


Abb. 9.12. a Gesteigerte Flüssigkeitsfiltration in Abhängigkeit vom linksatrialen Druck bei RDS. b Pathologische »supply dependency« der O<sub>2</sub>-Aufnahme (V'O<sub>2</sub>) vom O<sub>2</sub>-Transport (DO<sub>2</sub>) bei ARDS/Sepsis. MOF

Multiorganversagen, PAP pulmonalarterieller Druck, p<sub>c</sub> pulmonalkapillärer Verschlussdruck, CO Herzzeitvolumen

Eine kontrollierte Studie bei 1000 ARDS-Patienten mit einem restriktiven und einem liberalen Flüssigkeitsregime (zentraler Venendruck 4 mmHg versus 10–14 mmHg) hatte zwar keinen Einfluss auf die Sterblichkeit, doch die Lungenfunktion konnte mit dem restriktiven Flüssigkeitsmanagement verbessert und die Beatmungsdauer verkürzt werden. Im Verbund mit den grundsätzlichen pathophysiologischen Überlegungen favorisieren diese klinischen Befunde somit das Behandlungskonzept des Volumenentzugs in der exsudativen Frühphase des ARDS.

Einer generellen Befürwortung dieses Vorgehens stehen jedoch 2 wesentliche Faktoren entgegen:

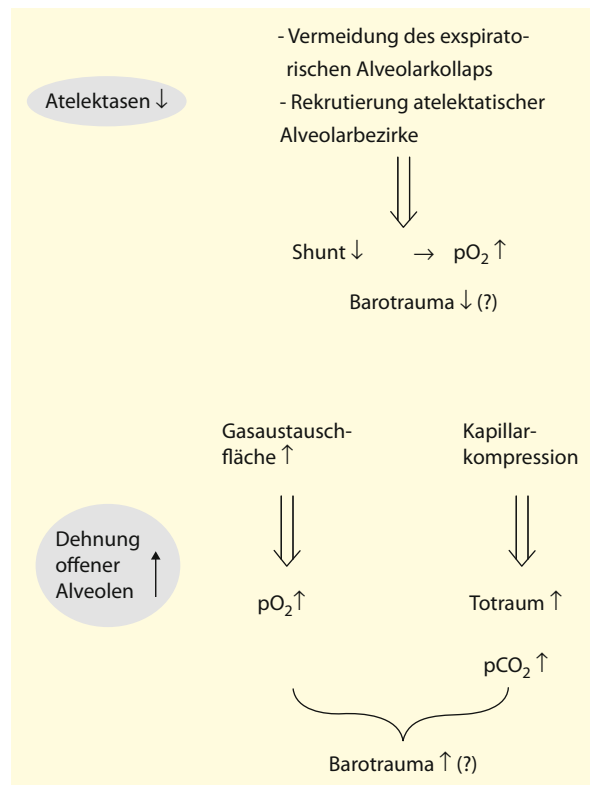
- Häufig findet man begleitend zum systemisch ausgelösten ARDS akute renale Funktionsstörungen, bei denen ein drastischer Volumenentzug die Entwicklung eines akuten Nierenversagens begünstigen würde. Prinzipiell ist ein akutes Nierenversagen zwar reversibel und könnte als »passageres Organversagen« in Kauf genommen werden, doch wie jedes andere Organversagen beeinflusst es möglicherweise in nicht vorhersehbarem Ausmaß die Gesamtprognose vor allem bei Patienten mit ARDS im Verlauf einer Sepsis und eines Multiorganversagens (MOF).
- Zahlreiche klinische Untersuchungen bei Patienten mit Sepsis belegen eine pathologische »supply dependency« der  $O_2$ -Aufnahme bei diesem Patientenkollektiv (schematisch skizziert in [Abb. 9.13](#)). Diese pathophysiologische Konstellation lässt es sinnvoll erscheinen, bei septischen Patienten, insbesondere in der Phase der Laktatbildung, eine Erhöhung des  $O_2$ -Transports ( $DO_2$ ) anzustreben, um hierüber eine Steigerung der  $O_2$ -Aufnahme ( $VO_2$ ) peripherer Organe zu erzielen und somit eine Reduktion der larvierten  $O_2$ -Schuld zu erreichen. Realisiert werden kann dieses Konzept insbesondere durch Volumenzufuhr, Hb-Optimierung und Anwendung inotroper Agenzien (gegenwärtig wird Dobutamin favorisiert). Andererseits gibt es auch zahlreiche Untersuchungen, die die pathologische Supply dependency der  $O_2$ -Aufnahme aufgrund messtechnischer Einwände infrage stellen.

Diese Ausführungen verdeutlichen das therapeutische Dilemma bei ARDS-Patienten. Volumenentzug zur Reduktion pulmonaler Ödembildung und Verbesserung der Gasaustauschfunktion wird in der Regel erkaufte mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens und des  $O_2$ -Transports. Dies kann wiederum die versteckte  $O_2$ -Schuld kritischer Organe aufgrund der pathologischen  $DO_2$ - $VO_2$ -Beziehung verstärken. Volumenzufuhr zielt demgegenüber auf die Reduktion der postulierten  $O_2$ -Schuld bei septischen Patienten, nimmt jedoch eine mögliche Verschlechterung der pulmonalen Flüssigkeitsbilanz und des Gasaustauschs in Kauf. Gegenwärtig liegen keine klinischen Studien vor, die die Überlegenheit des einen oder des anderen

Behandlungskonzepts in der exsudativen Frühphase des ARDS belegen könnten.

Ein »pathophysiologisch begründeter« Kompromiss, der sich empirisch durchaus bewährt hat, könnte lauten: das Vorgehen von den Begleitumständen des ARDS abhängig zu machen. Das bedeutet, dass bei »Monoorganversagen«-ARDS ein Flüssigkeitsentzug zur Verbesserung der pulmonalen Symptomatik auch um den Preis einer Reduktion von  $DO_2$  und möglicherweise einer Verschlechterung der renalen Funktion versucht wird. Hierbei sollte auf ausreichend hohe Hämoglobinwerte ( $>10$  g/l) zur Reduktion der Nachteile auf den  $O_2$ -Transport geachtet werden. Bei einem ARDS im Rahmen eines allgemeinen, noch nicht beherrschten septischen Geschehens mit Laktatbildung und begleitender Fehlfunktion verschiedener Organe ist demgegenüber dem Konzept der Volumenzufuhr zur Optimierung des  $O_2$ -Transports der Vorzug zu geben.

Geht man noch einen Schritt weiter, so wird man zwischen diesen beiden Behandlungskonzepten dynamisch hin und her schalten, je nach Organerfordernissen. Das setzt jedoch eine sehr engmaschige Bestandsaufnahme des Gasaustauschs, der pulmonalen und peripheren Hämodynamik sowie der  $O_2$ -Aufnahme und des  $O_2$ -Verbrauchs voraus. Dieser pathophysiologisch begründete »Behandlungskompromiss« ist jedoch, wie ausgeführt, bislang nicht durch kontrollierte klinische Studien abgesichert.



■ **Abb. 9.13.** Effekte des PEEP unter Beatmung

### Omega-3-Fettsäuren

Bei der Anpassung der Ventilation (V) an die Perfusion (Q) unter inflammatorischen Bedingungen spielen Prostaglandine eine wichtige Rolle. Sie steuern antagonistisch die Vasokonstriktion (Thromboxan  $A_2$ ) und Vasodilatation (Prostaglandin  $I_2$ ). Ihre Bildung kann während einer Entzündung erheblich gesteigert werden und die empfindliche Balance der Vasomotorik und damit der Anpassung stören. Die Bildung der Mediatoren Thromboxan  $A_2$  und Prostaglandin  $I_2$  beruht auf der Metabolisierung der Arachidonsäure durch die Cyclooxygenase.

In experimentellen Ansätzen hatte der Austausch gegen eine Omega-3-Fettsäure eine Verbesserung des Gasaustauschs und der Hämodynamik zur Folge. Im Gegensatz zu den günstigen Eigenschaften der Omega-3-Fettsäure ist eine erhöhte Verfügbarkeit der Vorläufer der Arachidonsäure mit einer Störung der Anpassung von Ventilation/Perfusion (V/Q-matching) verbunden. Die Nutzung einer mit Omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien angereicherten Ernährungslösung in Patienten mit akutem Lungenversagen hat in mehreren großen klinischen Studien zu einer Verkürzung der Beatmungszeit und zu einer Verbesserung der Oxygenierung geführt.

### Beatmungstherapie

In den letzten Jahren ist der Respiratortherapie beim ARDS sehr viel Aufmerksamkeit geschenkt worden. So werden Modifikationen in der Beatmungstechnik und neue Beatmungsstrategien in erster Linie für eine Senkung der Letalität beim ARDS verantwortlich gemacht, obgleich dieses durch kontrollierte Studien nicht eindeutig belegt ist. Vor diesem Hintergrund soll schwerpunktmäßig in diesem Abschnitt der aktuelle Diskussionsstand zur Beatmung beim ARDS zusammengefasst werden.

Alle gegenwärtig angewandten Varianten der Beatmungstechnik realisieren als primäres Ziel neben der Verbesserung der arteriellen Oxygenierung eine Rekrutierung atelektatischer/ödematöser Alveolarbezirke. Hierdurch werden die Bedingungen des Gasaustauschs verbessert und – in einem optimalen »Arbeitsbereich« – eine Zunahme der Compliance erreicht. In variablem Umfang realisiert wird das Ziel, aggravierende Komplikationen durch die Beatmung selbst in Form von  $O_2$ -Toxizität und Baro-(Volu-)trauma sowie hämodynamische Nebenwirkungen zu vermeiden. Gegenwärtig kann keine Beatmungstechnik für sich in Anspruch nehmen, Ödembildung, inflammatorische Prozesse und Fibrosierungstendenz der Lunge *per se* zu reduzieren.

Wann sollte mit nichtinvasiver (Maske) oder invasiver (Intubation) Beatmung begonnen werden? Es gibt gegenwärtig keine Studie, die eine präventive Beatmung bei nur geringfügiger Beeinträchtigung der Gasaustauschfunktion oder gar bereits bei erhöhtem Risiko der Entwicklung eines ARDS eindeutig rechtfertigen würde. Jedoch sollte

eine Respiratortherapie auch nicht unter Inkaufnahme von Hypoxie und zunehmender Atelektasenbildung der Lunge verzögert werden.

### Nichtinvasive Beatmung (augmentierte Spontanatmung)

Die nichtinvasive Ventilation kann, wie bereits beim kardialen Lungenödem erwähnt, über Nasen- oder Gesichtsmasken angewandt werden. Das Ausmaß der Atemhilfe kann dabei von einer passiven Unterstützung durch einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) bei der arteriellen Hypoxämie (ausreichende Spontanatmung) bis zur weitgehenden Übernahme der Atemarbeit durch den Respirator (Erschöpfung der Atemmuskulatur, Hyperkapnie) variiert werden (»pressure support ventilation«, PSV; »assisted spontaneous breathing«, ASB, s. auch ► Kap. 15.3). Kontrollierte Studien zur Inzidenz, Morbidität und Letalität der nichtinvasiven Beatmung gegenüber der konventionellen Beatmung in der initialen Phase des ARDS liegen bislang noch nicht vor. Eine kürzlich durchgeführte kontrollierte Studie bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, die auch ARDS-Patienten einschloss, konnte zeigen, dass die nichtinvasive gegenüber der invasiven Beatmung mit einer signifikant niedrigeren Rate an sekundären Pneumonien einherging und zu einer verkürzten Beatmungs- und Liegedauer auf Intensivstationen führte. Diese Daten und kontrollierte Studien bei COPD-Patienten sowie bei Patienten mit kardialen Lungenödem, die ebenfalls von einer nichtinvasiven Beatmungsform profitieren, unterstützen das vielerorts praktizierte Konzept, auch beim ARDS zunächst eine Verbesserung der Gasaustauschfunktion mittels augmentierter Spontanatmung anzustreben.

Der verbesserten Oxygenierung können folgende Effekte der nichtinvasiven Beatmung zugrunde liegen:

- Eine Zunahme der funktionellen Residualkapazität durch den kontinuierlich erhöhten intraalveolären Druck, die über eine Reduktion von Mikroatelektasen zu erklären ist und zu einer Verbesserung des Gasaustauschs führt.
- Eine Abnahme der Atemarbeit durch die verbesserte Compliance und – im Fall von PSV oder ASB – durch die Übernahme eines Teils der Atemarbeit durch den Respirator. Hierdurch wird einer drohenden Erschöpfung der Atemmuskulatur entgegengewirkt.

**Invasive Beatmung.** Als invasive Beatmung bezeichnet man die konventionelle Beatmung über einen Endotrachealtubus oder eine Trachealkanüle. Eine nasotracheale Intubation sollte nur noch für Ausnahmesituationen (z. B. Kieferfrakturen) vorbehalten bleiben, um Verlegungen der Nasennebenhöhlen mit assoziierten Infektionen und Nekrosen des Nasenseptums zu vermeiden.

Es sind zahlreiche Beatmungsmodi und Beatmungsstrategien entwickelt worden. Die wesentlichen Grund-

formen sind die *volumenkontrollierte* sowie die *druckkontrollierte* Beatmung. Beide Systeme können in unterschiedlichem Maße eigene Atemanstrengungen des Patienten zulassen (Triggerung). Ein neu entwickeltes »offenes System«, das sehr flexibel zusätzliche Atembewegungen des Patienten sowohl während der Inspiration als auch während der Expiration erlaubt, liegt der BiPAP-Technik (»biphasic positive airway pressure«) zugrunde. Sie wird weiter unten vorgestellt.

Darüber hinaus scheint nicht den unterschiedlichen Beatmungsmodi eine besondere Bedeutung zuzukommen, sondern den in allen Beatmungsformen einstellbaren Variablen. Zu diesen zählen:

- Höhe des PEEP (»positive endexpiratory pressure«),
- Größe des Atemzugvolumens,
- Begrenzung des Beatmungsspitzen drucks sowie
- »Inverse-ratio«-Beatmung (Verkürzung der Expirationszeit und dadurch entstehende »trapped air«).

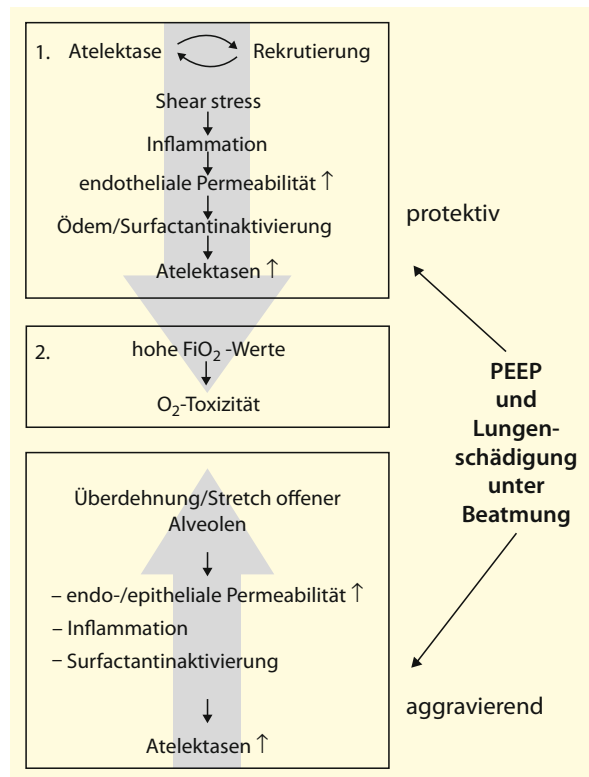
Zurzeit werden diese Beatmungsparameter und ihr protektiver oder schädigender Einfluss unter der Beatmung heftig diskutiert.

**Höhe des positiv endexpiratorischen Drucks.** PEEP verhindert einen endexpiratorischen Alveolarkollaps und kann atelektatische Bezirke rekrutieren. Auf diese Weise trägt er zu einer Reduktion von Shuntfluss und Verteilungs-Oxygenierungs-Störungen bei (■ Abb. 9.13). Gleichzeitig ist bekannt, dass wiedereröffnete oder noch offene Alveolarbezirke bei steigendem PEEP zunehmend gedehnt werden, wodurch schließlich eine Kapillarkompression mit steigender Totraumventilation resultiert. Kontrovers diskutiert wird gegenwärtig, welche PEEP-Einstellung für die Minimierung von Lungenschäden unter der Beatmung am günstigsten ist (»best PEEP«).

Lungenschäden könnten durch folgende Vorgänge bedingt sein:

- permanenter Kollaps und Wiedereröffnung von Atelektasen führt zum »shear stress« an der alveolepithelialen Oberfläche,
- Druckschädigung der eröffneten Alveolen (Spitzen druck?, Plateaudruck?, Integral des Drucks über die Zeit?, Druckgradient zwischen Expiration und Inspiration?),
- »Babylungenphänomen«: Überdehnung der verbliebenen offenen Alveolarbezirke durch für diese Restbezirke zu große Atemvolumina.

Unklar ist gegenwärtig, welche Mechanismen dem »Barotrauma« oder dem »Volutrauma« der Lunge unter der Beatmung zugrunde liegen. Dieses bedeutet aber auch, dass ein hoher PEEP einerseits protektiv wirken könnte (Offenhalten von Alveolen und Verhinderung des permanenten Rekollapses; Vermeidung hoher  $F_iO_2$ -Werte

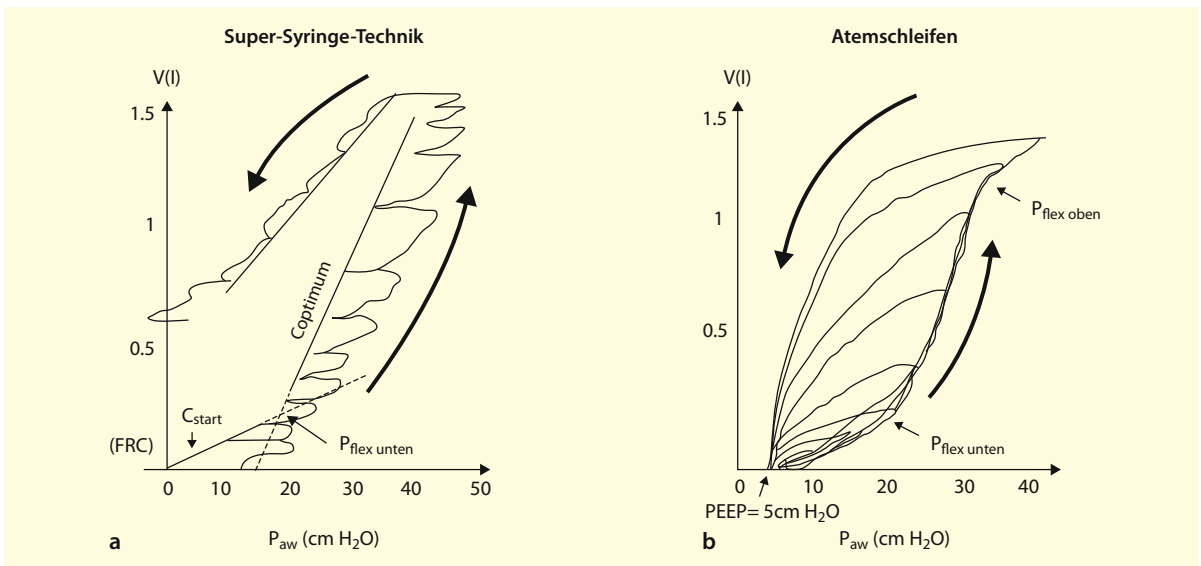


■ **Abb. 9.14.** Lungenschädigung und PEEP: »protektive« und »aggravierende« Einflüsse

durch Minimierung des Shuntflusses), aber andererseits ein Baro-/Volutrauma provozieren könnte (Stretch offener Alveolen) (■ Abb. 9.14).

Dieser Hintergrund erklärt auch, dass es gegenwärtig keine sicheren Daten darüber gibt, nach welchen Kriterien der »best PEEP« auszuwählen ist. Aus pathophysiologischen Gesichtspunkten spricht vieles für die Zielvorgabe, durch Auswahl eines PEEP-Wertes oberhalb des unteren Flexionspunktes ( $P_{flex\ unten}$ ) der Beatmungsdruck-Volumen-Schleife möglichst viele Alveolarbezirke zu rekrutieren und vor erneutem expiratorischem Kollaps zu schützen (■ Abb. 9.15). Durch Aufnahme einer quasistatischen Druck-Volumen-Schleife kann ein solcher Druckwert meistens definiert werden. Darüber hinaus kann auch ein oberer Flexionspunkt charakterisiert werden ( $P_{flex\ oben}$ ), bei dem offensichtlich eine Überdehnung von Lungenparenchymstrukturen in größerem Umfang beginnt. Zwei technische Varianten dieses Vorgehens sind in ■ Abb. 9.15 illustriert.

Der Nachteil eines solchen Vorgehens besteht darin, dass die aufgeführten Techniken sehr aufwendig sind und durch den Start der Maneuver bei niedrigen Ausgangsdrücken ihrerseits eine Atelektasenbildung provozieren können. Eine Alternative besteht darin, bei fest eingestelltem Atemzugvolumen den PEEP in Stufen zu erhöhen



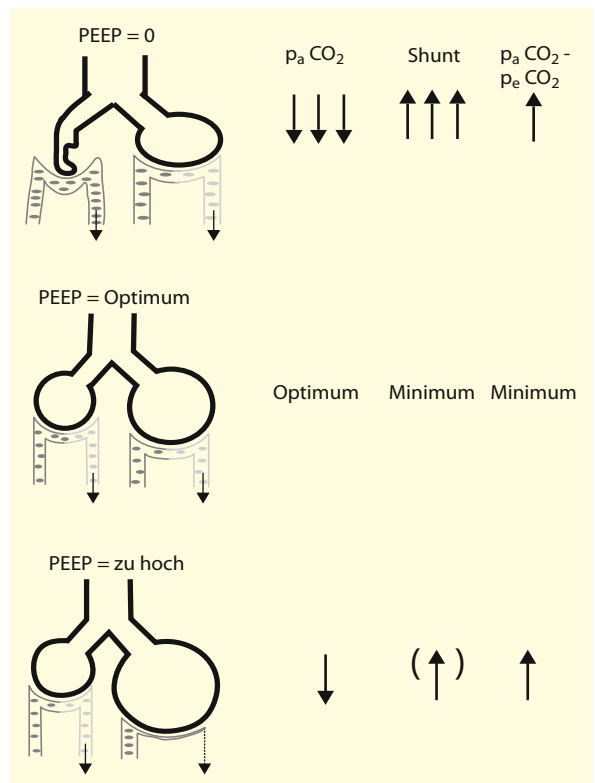
■ **Abb. 9.15a,b.** Verfahren zur Bestimmung des unteren und oberen Inflexionspunktes. **a** Super-Syringe-Technik: Eine mit O<sub>2</sub> gefüllte Spritze (2 l) wird mit dem Tubus des Patienten konnektiert. Schrittweise werden ca. 200 ml injiziert mit anschließender Pause von 2–3 s unter laufender Beatmungsdruckregistrierung. Dieses Manöver wird so oft wiederholt, bis ein Beatmungsdruck von ungefähr 40 cmH<sub>2</sub>O oder ein

Gesamtvolumen von 25 ml/kgKG erreicht ist. Anschließend wird im gleichen Zeitintervall und mit gleichem Spritzenvolumen schrittweise aspiriert. **b** Atemschleifentechnik: Unter einer Beatmung mit einem F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> von 1 werden die inspiratorischen Plateaudrücke bei verschiedenen hohen Atemzugvolumina, die in randomisierter Abfolge appliziert werden, registriert und die Druck-Volumen-Kurve erstellt

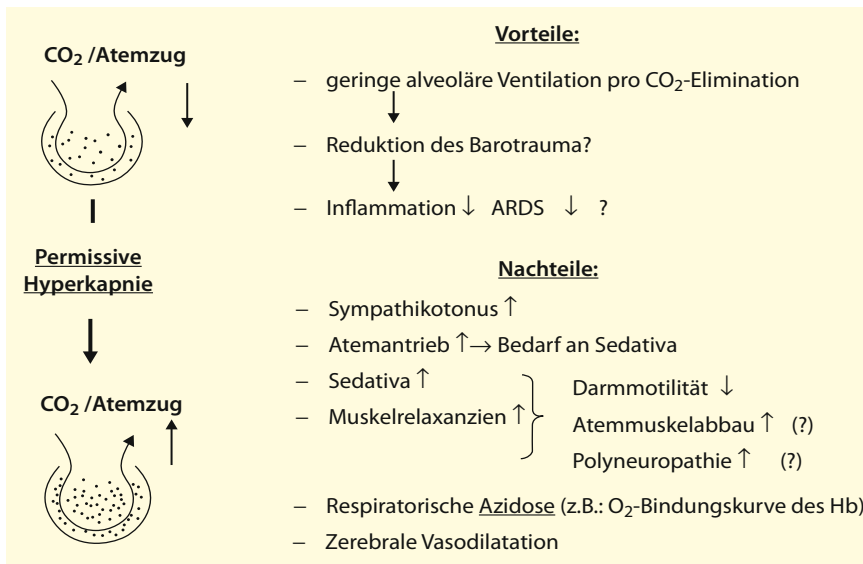
und den Effekt auf den endinspiratorischen Plateaudruck abzulesen: Steigt der Plateaudruck nur unterproportional an, bewegt man sich offensichtlich im günstigen Bereich der Druck-Volumen-Beziehung (optimale Compliance). Steigt jedoch der Plateaudruck in gleichem Ausmaß oder gar überproportional zum PEEP-Sprung an, hat man diesen Bereich offenbar nach oben verlassen.

Eine dritte Technik ist in ■ **Abb. 9.16** dargestellt. Der »Best-PEEP« wird dabei mit dem primären Ziel eingestellt, den arteriellen PO<sub>2</sub> zu optimieren (Minimierung des Shuntflusses durch weitgehende Rekrutierung von Alveolen), gleichzeitig versucht man, den arterioendexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gradienten zu minimieren (Vermeidung von Alveolarüberdehnung und Kompression der entsprechenden Kapillaren).

Wie bereits ausgeführt, ist jedoch keine dieser Vorgehensweisen durch kontrollierte Studien abgesichert. Eine 1998 publizierte Untersuchung von Amato und Mitarbeitern beschreibt zwar eine verminderte Letalität von ARDS-Patienten durch Beatmung mit PEEP-Werten oberhalb des P<sub>flex unten</sub>, jedoch wurden in dieser Studie zugleich das Atemzugvolumen reduziert (»low tidal volume«; s. unten) und darüber hinaus sog. Rekrutierungsmanöver (Rekrutierung atelektatischer Lungenbezirke) durchgeführt. Die Letalität in der Kontrollgruppe mit »konventioneller« Beatmung war in dieser Studie aus nicht näher differenzierten Gründen zudem ungewöhnlich hoch.



■ **Abb. 9.16.** Einfluss verschiedener PEEP-Niveaus auf den arteriellen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, den Shunt und die arterioendexpiratorische CO<sub>2</sub>-Differenz zur Bestimmung der optimalen PEEP-Höhe



■ **Abb. 9.17.** Vor- und Nachteile der Beatmung mit »low tidal volume« und permissiver Hyperkapnie

Alternativ zu den oben genannten Manövern werden Algorithmen vorgeschlagen, die eine fixe Koppelung von  $F_iO_2$  und PEEP-Niveau favorisieren, so z. B.:

$F_iO_2 > 0,8 \rightarrow PEEP > 12 \text{ cmH}_2\text{O}$

$F_iO_2 0,5-0,8 \rightarrow PEEP = 12 \text{ cmH}_2\text{O}$

$F_iO_2 < 0,5 \rightarrow PEEP < 12 \text{ cmH}_2\text{O}$


Eine endgültige Validierung dieser unterschiedlichen konzeptionellen Vorstellungen zum PEEP durch kontrollierte Studien steht jedoch noch aus.

**Größe des Atemzugvolumens (permissive Hyperkapnie).** Die optimale Größe des Atemzugvolumens ist eng mit der Problematik der PEEP-Höhe verknüpft. Zurückliegende retrospektive Analysen begünstigten das Konzept, durch »low tidal volume« (ca. 5–6 ml/kgKG; gegenüber »konventioneller« Beatmung mit 10–12 ml/kgKG) ein Baro-/Volutrauma zu vermeiden und eine verbesserte Überlebensrate bei der akuten respiratorischen Insuffizienz zu erreichen. Mittlerweile konnte dies erstmals auch in einer prospektiven Studie nachgewiesen werden. In der amerikanischen ARDS-Network-Studie wurde in der Behandlungsgruppe mit 6 ml/kgKG Atemzugvolumen die Letalität hoch signifikant um 22% gegenüber der Behandlungsgruppe mit 12 ml/kgKG AZV gesenkt. Der über die Abnahme der alveolären Ventilation resultierende PCO<sub>2</sub>-Anstieg, auch als permissive Hyperkapnie bezeichnet, wurde in dieser Studie durch eine fast verdoppelte Atemfrequenz teilweise ausgeglichen. Wesentliche Vorteile und Nachteile der permissiven Hyperkapnie sind in ■ Abb. 9.17 aufgeführt. Darüber hinaus wurden im protektiven Arm dieser Studie signifikant die Beatmungsdauer und das Auftreten nichtpulmonaler Organstörungen reduziert. Diese Ergebnisse, an einem sehr großen Patientenkol-

lektiv erhoben, scheinen das »low tidal volume«-Konzept beim ARDS zu stärken. Mit diesem Konzept direkt verknüpft ist auch die Höhe des Beatmungsspitzen-drucks, der ebenfalls Bedeutung für eine Schädigung der Lunge unter Beatmung haben könnte.



**Höhe des Beatmungsspitzen-drucks.** Die bisherigen Ausführungen verdeutlichen, dass viele der aufgeführten Beatmungsstrategien bestrebt sind, hohe Spitzen-drücke unter der Beatmung zu vermeiden, weil diese für Lungenschäden unter maschineller Beatmung verantwortlich gemacht werden (■ Abb. 9.18). Eine Konsensuskonferenz zu diesem Thema schlug als maximal tolerablen Inspirationsdruck 35 cmH<sub>2</sub>O vor. Bei Lungen mit gravierendem Complianceverlust kann dieses Ziel nur durch optimale Rekrutierung (s. PEEP) und niedrige Atemzugvolumina erreicht werden. Der Benefit eines begrenzten Spitzen-drucks ist bislang durch kontrollierte Studien noch nicht überprüft worden, jedoch lagen in der oben erwähnten ARDS-Network-Studie Plateau- und Spitzen-druck in der »low tidal volume«-Behandlungsgruppe signifikant niedriger als in der konventionellen Behandlungsgruppe.

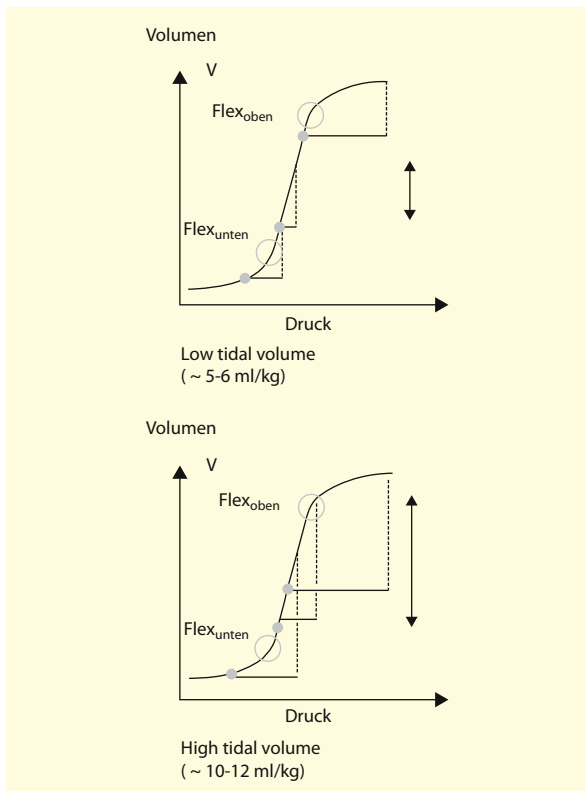
**»Inverse ratio«-Beatmung.** Verkürzt man die Expirationszeit so weit, dass bei erneut einsetzender Inspiration der Ausatemfluss noch nicht beendet und das voreingestellte PEEP-Niveau noch nicht erreicht ist, so resultiert hieraus eine Erhöhung des expiratorischen Drucks über den PEEP-Wert hinaus (■ Abb. 9.19). Ein auf diese Weise erzeugter endo-PEEP (auch auto- oder »intrinsic« PEEP genannt) addiert sich dann zum maschinell eingestellten exo-PEEP (auch »extrinsic« PEEP). Dieses Phänomen betrifft insbesondere Alveolen, die durch ihre Lage hinter ei-


ner Bronchien- oder Bronchiolenengstellung nur langsam be- und entlüftet werden können (»hohe Zeitkonstante«; »dynamischer PEEP«;  Abb. 9.20). In einer inhomogen erkrankten Lunge könnte sich ein solcher endo-PEEP bevorzugt in pathologischen Lungenbezirken auswirken (hoher endo-PEEP), während gesunde Bezirke weniger betroffen sind (fehlender endo-PEEP). Dieses Vorgehen könnte theoretisch eine Individualisierung des PEEP-

Werts in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung der einzelnen Lungenareale ermöglichen.

Diesem möglichen Vorteil stehen jedoch folgende Nachteile gegenüber:

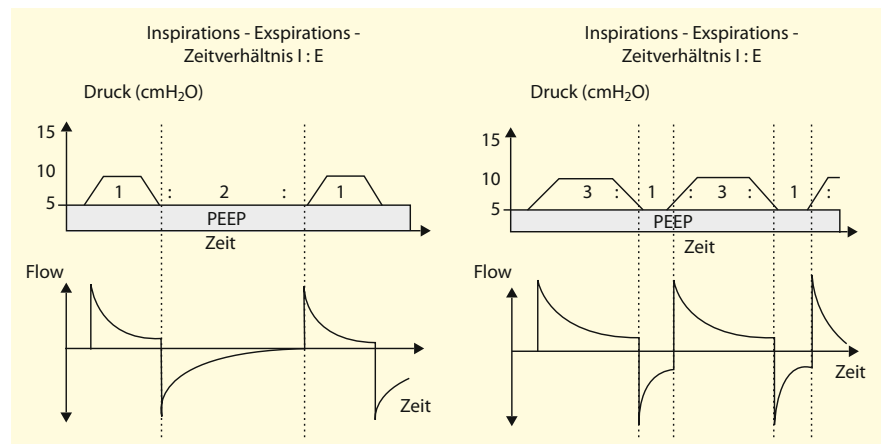
-  Bronchialengstellung und Alveolarschädigung müssen keineswegs parallel gehen, erstere entscheidet jedoch über die Höhe des endo-PEEP.
-  Das Monitoring des endo-PEEP ist nur begrenzt möglich. Übliche Verfahren arbeiten mit einem Ventilationsstillstand am Ende der Expiration, die Messung der zusätzlichen Druckhöhe oberhalb des exo-PEEP erfolgt dann nach Druckausgleich auf Tubushöhe. Dieses ist jedoch ein »Mittelwert-endo-PEEP«, der nicht die Variabilität der Druckhöhe in den verschiedenen Lungenpartien erfasst.




 **Abb. 9.18.** Einfluss des »Fußpunktes« auf die Druck-Volumen-Kurve, von der aus die »low«- oder »high tidal volume«-Beatmung aus gestartet wird

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Inverse-ratio-Beatmung aufgrund der Überblähungsgefahr besonders engmaschig überwacht werden muss, dass weiterhin mit dem oben genannten Verfahren die Höhe des endo-PEEP, der sich zum exo-PEEP addiert, abgeschätzt werden muss und dass der Vorteil dieses von der Theorie her interessanten Vorgehens gegenüber der maschinellen PEEP-Einstellung bislang nicht durch kontrollierte klinische Studien belegt ist.

**Druckkontrollierte Beatmung mit »offenem System« (BiPAP Modus).** Der hier beschriebene BiPAP-Modus (»biphasic positive airway pressure«) ist technisch an einen modernen Respirator gebunden und unterscheidet sich von dem vorne erwähnten Modus (»bilevel positive airway pressure«) der tragbaren Ventilatoren zur Heimbeatmung. Dieser Modus erlaubt über sein schnell regulierendes Ventilspiel, dass der Patient zwar mit wählbarem Zeitmuster druckkontrolliert beatmet wird, dass er aber aufgrund eines geregelten Expirationsventils auf jedem Niveau »frei« atmen kann (d. h. auch in der Inspiration kann der Patient zusätzlich spontan ein- und ausatmen). Er besitzt in



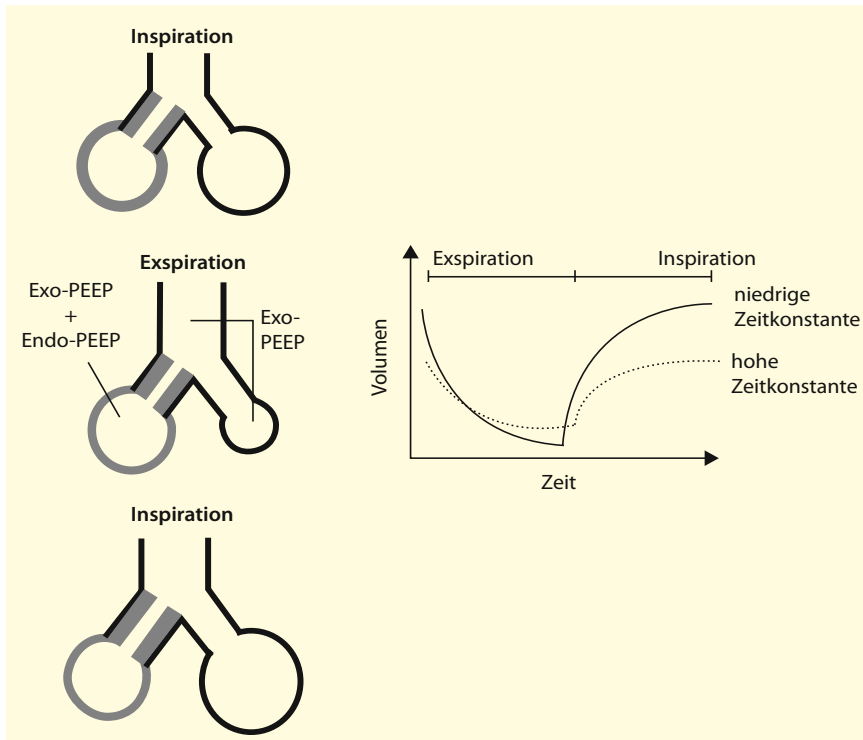
 **Abb. 9.19.** Flow- und Druckverlaufskurven bei Beatmung mit normalem Inspirations-Expirations-Zeitverhältnis und bei umgekehrtem Verhältnis (»inverse ratio«)



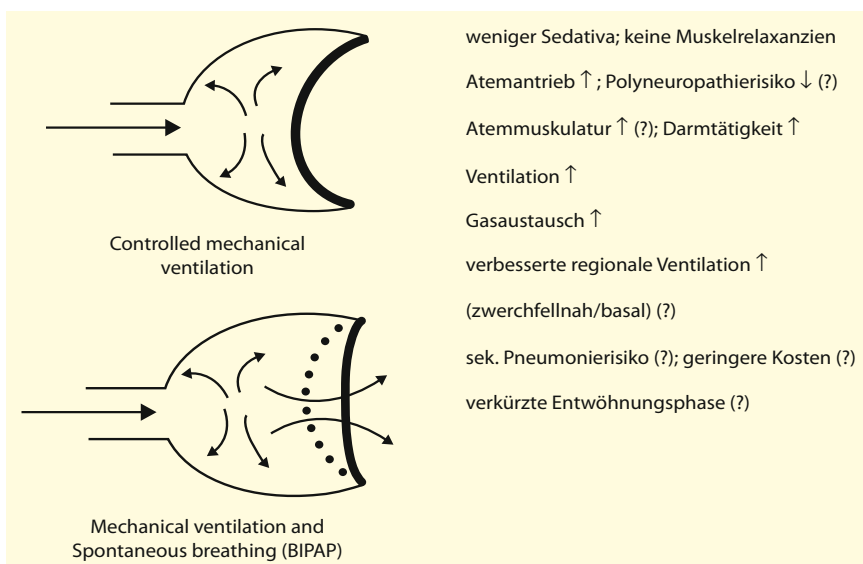
## 9.1 · Lungenödem und akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS)

mehrfacher Hinsicht eine große Attraktivität: Die alveoläre Ventilation ist durch die Druckvorgaben sichergestellt, der Patient kann darüber hinaus nach seinen eigenen Bedürfnissen und seinem individuellen Atemmuster völlig flexibel spontan »dazuatmen«. Hierdurch erhöht sich die alveoläre Ventilation, insbesondere in den durch Atelektasen bedrohten basalen (zwerchfellnahen) Abschnitten der Lunge, da durch die diaphragmale Aktivität die regionale basale Ventilation gefördert wird. Zudem verlangt diese Technik durch die »Atemfreiheit« nur eine geringe Sedationstiefe,

eine Relaxation entfällt. Die hieraus resultierenden Vorteile betreffen vor allem die Darmperistaltik, die unter tiefer Sedation und Relaxation häufig nur schwer in Gang zu halten ist. Darüber hinaus wird die Atemmuskulatur des Patienten schon frühzeitig trainiert und wirkt einer möglichen Atrophie entgegen. Es muss jedoch festgehalten werden, dass die pathophysiologisch gut begründeten Vorteile des BiPAP-Modus (■ Abb. 9.21) bislang noch nicht durch große kontrollierte Studien hinsichtlich Beatmungsdauer, Morbidität und Letalität der Patienten validiert wurden.



■ **Abb. 9.20.** Einfluss der unterschiedlichen Zeitkonstanten bei inhomogenen Lungenverhältnissen auf die Entstehung eines endo- oder intrinsic PEEP



■ **Abb. 9.21.** Hypothetische Effekte der verstärkten Spontanatmung mit dem BiPAP-System

### Kinetische Therapie

Als weitere Modifikation der Beatmungstechnik sollte an dieser Stelle die intermittierende Bauchlagerung Erwähnung finden. Mit dieser Lagerungstherapie sollen prädominant basal lokalisierte ödematöse/atektatische Bezirke rekrutiert werden, um eine Verbesserung der Oxygenierung und der atemmechanischen Belastungen der Lunge zu erzielen. Computertomographische Untersuchungen legen nahe, dass durch einen periodischen Wechsel zwischen Bauch- und Rückenlage eine Reduktion oder zumindest eine Umverteilung der basal lokalisierten Verdichtungsstrukturen gelingt.

In einer kontrollierten, multizentrischen Studie wurde allerdings kein Überlebensvorteil durch intermittierende Bauchlagerung bei ARDS-Patienten erzielt. Eine Anwendung der intermittierenden Bauchlage bei schwerer respiratorischer Insuffizienz im Sinne einer Rescue-Therapie wird jedoch empfohlen. Kinetische Betten versuchen dieses Ziel durch einen zeitlich wählbaren Wechsel zwischen Rechts- und Linksschräglage zu erreichen. Kontrollierte, prospektive Studien zur Effizienz dieses Ansatzes stehen jedoch noch aus.

### Jet-Ventilation, »partial liquid ventilation« und extrakorporaler Gasaustausch

Die Hochfrequenz- oder Jet-Ventilation, die Liquidventilation und Verfahren des extrakorporalen Gasaustauschs stellen weitere Alternativen bei der Beherrschung des schweren ARDS dar.

**Jet-Ventilation.** Hinsichtlich der Hochfrequenzbeatmung sind gegenwärtig keine Studien verfügbar, die einen klaren Vorteil gegenüber konventionellen Beatmungstechniken belegen würden.

**»Partial liquid ventilation«.** Die »partial liquid ventilation« beruht darauf, Perfluorokarbone unter Fortsetzung der konventionellen Beatmung in die Lunge einzuleiten, um durch diese Flüssigkeit mit hoher O<sub>2</sub>-Bindungskapazität und geringer Grenzflächenspannung atelektatische Regionen der Lunge zu eröffnen und über die O<sub>2</sub>-Löslichkeit in diesem Medium den O<sub>2</sub>-Transport in die alveolären Kapillaren zu bewerkstelligen. Doch auch zu diesem interessanten Therapieansatz liegen bislang noch keine gesicherten Daten aus großen kontrollierten Studien vor.

**Extrakorporaler Gasaustausch.** Die 1979 vom National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) durchgeführte Studie zur extrakorporalen Membranoxygenation bei ARDS Patienten mit sehr hoher Letalität zeigte keinen therapeutischen Gewinn dieses sehr kostenintensiven Verfahrens. Technische Weiterentwicklungen des Verfahrens des extrakorporalen Gasaustauschs konzentrierten

sich auf die CO<sub>2</sub>-Elimination (ECCO<sub>2</sub>-R) oder die CO<sub>2</sub>-Elimination in Kombination mit partieller extrakorporaler Oxygenierung (ECLA). Diese Techniken sind in wenigen spezialisierten Zentren verfügbar und in den letzten Jahren optimiert worden, sodass beeindruckend hohe Überlebensraten von Patienten mit schwersten Gasaustauschstörungen vorgelegt werden konnten. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass, wie anfangs bereits erwähnt, – wahrscheinlich durch Verbesserung der konventionellen Beatmungstechniken – die Letalität in diesem Patientenkollektiv mit schwerstem ARDS all-gemein gesenkt werden konnte. Darüber hinaus zeigte die einzige kontrollierte Studie zum Vergleich zwischen ECLA und konventioneller Beatmung keinen Vorteil des extrakorporalen Gasaustauschverfahrens, dieses wird in weiteren klinischen Studien erneut zu überprüfen sein.

### Surfactantapplikation

Die komplexen Störungen der Surfactantfunktion beim ARDS wurden bereits beschrieben. Im Vordergrund steht eine ausgeprägte inhibitorische Kapazität im inflammatorisch und durch Leakage veränderten Alveolarraum. Experimentell gelingt es, durch transbronchiale Zufuhr einer ausreichenden Menge von funktionell aktivem Surfactant die Oberflächenspannungsregulation an der Alveolaroberfläche akut zu verbessern. Hierdurch kann prinzipiell eine akute Reduktion der Atektasenbildung mit Abnahme des Shuntflusses sowie eine Erhöhung der Compliance erreicht werden. Darüber hinaus lassen ebenfalls experimentelle Untersuchungen vermuten, dass durch Wiederherstellung einer intakten alveolären Surfactantfunktion das Leakage von Flüssigkeit in den Alveolarraum reduziert werden kann.

Transbronchiale Surfactantapplikation hat sich bei unreifen Frühgeborenen mit IRDS in zahlreichen Studien als gesichertes Therapiekonzept etabliert: Arterielle Oxygenierung und Compliance werden akut verbessert, die Letalität sowie die Inzidenz bronchopulmonaler Dysplasien werden reduziert. Bei Erwachsenen mit ARDS ist bislang nur in wenigen Fällen mit schwerster Gasaustauschstörung natürlicher Surfactant transbronchial appliziert worden, zum Teil mit beeindruckender akuter Verbesserung der Gasaustauschfunktion.

Eine Pilotstudie mit bronchoskopischer Applikation einer natürlichen Surfactantpräparation in einer Dosis von 300 mg/kgKG konnte eine akute Verbesserung der Gasaustauschfunktion belegen. Eine kontrollierte Studie mit 3 verschiedenen Dosisprotokollen und einer Kontrollgruppe erzielte bei einer Dosis von 400 mg/kgKG eine Oxygenierungsverbesserung und eine Reduktion der Letalität. Eine multizentrische, randomisierte Studie mit intratrachealer Surfactantapplikation bei Patienten mit ARDS konnte jedoch keinen Benefit bezüglich Letalität und Beatmungsdauer nachweisen. Zurzeit wird dieser

Therapieansatz in einer weiteren internationalen Studie überprüft. Die Auswertung dieser Daten wird abzuwarten sein, bevor zur hoch dosierten Surfactantapplikation beim ARDS endgültig Stellung genommen werden kann.

### Verhinderung von nosokomialer Pneumonie und pneumogener Sepsis-ARDS als Teil des Multiorganversagens

Da die sekundäre nosokomiale Pneumonie eine wesentliche aggravierende Komplikation des ARDS darstellt, verbunden mit einer Perpetuierung des inflammatorischen Geschehens im Lungenparenchym und einer systemischen Einschwemmung von Mikroben, mikrobiellen To-

xinen und sehr wahrscheinlich inflammatorischen Mediatoren, kommt der Vermeidung und der Therapie einer Pneumonie unter der Beatmung wesentliche Bedeutung zu. Quantitativ dominiert die Letalität von ARDS-Patienten aufgrund von Sepsis bzw. Multiorganversagen eindeutig über die Letalität wegen zunehmender respiratorischer Insuffizienz im proliferativ-fibrosierenden Folgestadium.

Eine wichtige Route der mikrobiellen Kolonisation der Atemwege und des Lungenparenchyms unter der Beatmung ist die retrograde Migration von Bakterien aus dem oberen Gastrointestinaltrakt via Oropharynx. Störungen der gastrointestinalen Motilität und eine Un-

Tab. 9.5. Reduktion der Komplikationen unter Beatmung

Ansatz	Kommentar/Therapie	Stellenwert
<b>Reduktion von Komplikationen der Langzeitbeatmung</b>		
Sekundäre Pneumonie/ pneumogene Sepsis	Ulkusprophylaxe ohne Anhebung des Magen-pH zur Reduktion retrograder Keimaszension (z. B. Sucralfat) Oberkörperhochlage	Standard
	Optimierung der Beatmungshygiene	Standard
	Regelmäßige selektive Darmdekontamination	Umstritten
	Adäquate Antibiotikatherapie bei mikrobieller Besiedlung	Standard
Sinusitis	<i>Cave:</i> fehlende Nasennebenhöhlendrainage/-ventilation bei nasaler Intubation	Nasale Intubation über Tage vermeiden
Muskelabbau	Verhinderung von Katabolismus und Proteinmangelernährung; frühe enterale Ernährung; Zufuhr von Glutamindipeptid (?); Krankengymnastik passiv, aktiv sobald möglich	Standard
Atemmuskelschwäche	Verhinderung von Katabolismus und Proteinmangelernährung	Standard
	Kontinuierlicher oder periodischer Einsatz von Beatmungsformen mit Erhalt eigener Atem(muskel)tätigkeit (z. B. CPAP mit IPS oder BiPAP)	»Plausibel«, aber bislang keine kontrollierten Studien
»Komapolyneuropathie«	Ursache unbekannt; Optimierung der Ernährungstherapie	?
Dekubitus, sekundäre Hautinfektionen	Optimale Dekubitusprophylaxe	Standard
Tracheomalazie, Trachealstenose	Niedrigdruck-Cuffs; Wechsel der Cuff-Position; rechtzeitige Tracheotomie	Standard
<b>Reduktion/Therapie ARDS-assoziiierter thorakaler Komplikationen</b>		
Pleuraergüsse	Häufig bei sekundärer Pneumonie; Punktion/Drainage; mikrobiologische Diagnostik	Standard
(Spannungs-)Pneumothorax	Drainage bei großem Pneu/Spannungspneu	Standard
	Adaptation der Beatmung: möglichst Reduktion des Spitzendrucks und des Inspirationszeit-Druckniveau-Produkts; möglicherweise Einsatz von Muskelrelaxanzien	Standard
	Versuch der Pleuraverklebung bei persistierendem Pneu (Tetrazykline, Fibrinkleber)	Fragliche Effizienz unter Beatmung
	Operative Pleurodese bei persistierendem Leck	Ultima ratio
Pneumomediastinum, Hautemphysem	Adaptation der Beatmung: möglichst Reduktion des Spitzendrucks und des Inspirationszeit-Druckniveau-Produkts	Standard

terdrückung der Magensäureproduktion sind von besonderer Bedeutung für eine bakterielle Überwucherung des Magens, die dann Ausgangspunkt einer pulmonalen Kolonisation sein kann. Dieses hat zu dem Konzept geführt, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Antazida zur Stressulkusprophylaxe bei beatmeten Patienten zu vermeiden und eine solche z. B. mittels Sucralfat durchzuführen, das den pH-Wert des Magens nicht verändert. Bislang steht jedoch der definitive Beweis einer Reduktion der Morbidität und Letalität des ARDS durch dieses Vorgehen noch aus. Etabliert und einfach zu realisieren ist die Vermeidung der retrograden Migration von Keimen aus dem Gastrointestinaltrakt durch die Oberkörperhochlage (40–45 Grad) beatmeter Patienten.

Ein weiteres Konzept stellt in diesem Zusammenhang die selektive digestive Dekontamination (SDD) dar. Dieses Konzept beinhaltet die regelmäßige orale oder gastrale Applikation von nicht resorbierbaren Antibiotika und Antimykotika, zum Teil verbunden mit systemischer Antibiotikaapplikation, um die mikrobielle Besiedlung des Magendarmtrakts und hierüber die retrograde Keimassenzion in die Lunge zu reduzieren. Die Ergebnisse mehrerer Studien sprechen dafür, dass durch dieses Regime eine Reduktion der sekundären Pneumonien unter der Beatmung gelingen kann, es ist jedoch unklar, ob dies für sämtliche Patientenkollektive gilt. Möglicherweise reicht allein die oropharyngeale Dekontamination, um die Inzidenz der nosokomialen Pneumonien unter Beatmung zu reduzieren.

Eine signifikante Reduktion der Letalität von ARDS-Patienten unter Anwendung eines SDD-Regimes konnte bislang nicht gezeigt werden. Ein wesentliches Argument gegen dieses Verfahren stellt die Provokation von Antibiotikaresistenzen, insbesondere im grampositiven Bereich, dar. Somit ist eine endgültige Beurteilung der Vor- und Nachteile des SDD-Konzepts zur Vermeidung nosokomialer Pneumonien beim ARDS gegenwärtig nicht möglich, definitive Studien stehen noch aus. Ebenso ist gegenwärtig unklar, ob dieses Konzept möglicherweise nur bei Subkollektiven von ARDS-Patienten (z. B. nach Polytrauma) Vorteile besitzt.

Eine Alternative zur SDD stellt eine sorgfältige oropharyngeale Hygiene der beatmeten Patienten in Kombination mit regelmäßiger Überwachung des Erregerspektrums im Nasen-Rachen-Trakt, in der Trachea und in den tiefen Atemwegen (Bronchoskopie) mit ggf. gezielter Antibiotikaanwendung dar. Erinnert werden soll an dieser Stelle auch noch einmal an die nichtinvasive Beatmung und ihre mögliche Bedeutung für eine Reduktion sekundärer Pneumonien unter der Beatmung. Weitere Komplikationen, die im Verlauf einer ARDS-Behandlung auftreten können, und ihre Vermeidung oder Therapie sind stichwortartig in [Tab. 9.5](#) zusammengefasst.

## Literatur

- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al. (1998) Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
- Anname D, Sebille V, Charpentier C, et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortison and fludrocortison on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
- Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429–435
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute Respiratory Distress in Adults. *Lancet* II:319–323
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CH et al. (1987) High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565–1570
- Brochard L, Roudot-Thoraval F (1997) Collaborative group on VT reduction. Tidal volume reduction in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a multicenter randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 155:A505
- Driks MR, Craven CE, Cell BR et al. (1987) Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 317:1376–1382
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. (2001) Supine study group effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345: 568–573
- Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R et al. (1997) Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Crit Care Med* 155:1309–1315
- Günther A, Siebert C, Schmidt R et al. (1996) Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 153:176–184
- Hudson LD (1998) Protective ventilation for patients with acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 385–387
- Kuhlen R, Guttman J, Rossaint R (Hrsg) *Neue Formen der assistierten Spontanatmung*. Urban & Fischer, München 2000
- Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L (1988) The prone position in ARDS patients. *Chest* 94:103–107
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. (1994) Randomized clinical trial of pressure controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295–305
- Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ (1989) Prostaglandin E<sub>1</sub> and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 70:601–606
- Rossaint R, Lopez S, Falke KJ, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399–405
- Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100:1068–1075
- Singer P, Theilla M, Fisher H et al. (2006) Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma linolenic acid ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34:1033–1038
- Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A et al. (1988) Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 28:648–654
- Slutsky AS (1994) Consensus conference on mechanical ventilation January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA, part I. *Intensive Care Med* 150:1722–1737
- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD et al. (2004) Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:884–889

- Stewart TE, Meade MO, Cook DJ (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent baro-trauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:355–361
- Sznajder JL, Wood LDH (1991) Beneficial effects of reducing pulmonary edema in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 100:890–891
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2006) Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 354:2213–2224
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2006) Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 354:1671–1684
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2006) Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
- Walmrath D, Günther A, Ghofrani HA, Schermuly R, Schneider T, Grimminger F, Seeger W (1996) Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome (ARDS) and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 154:57–62
- Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W (1993) Aerosolised prostacyclin reduces pulmonary artery pressure and improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Lancet* 342:961–962
- Walmrath D, Schermuly R, Schneider T, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (1996) Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostazyklin in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 153:991–996
- Zapol WM, Riman S, Gillis N, Marletta M, Bosken CH (1994) Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1375–1380

## 9.2 Pulmonale Hypertonie

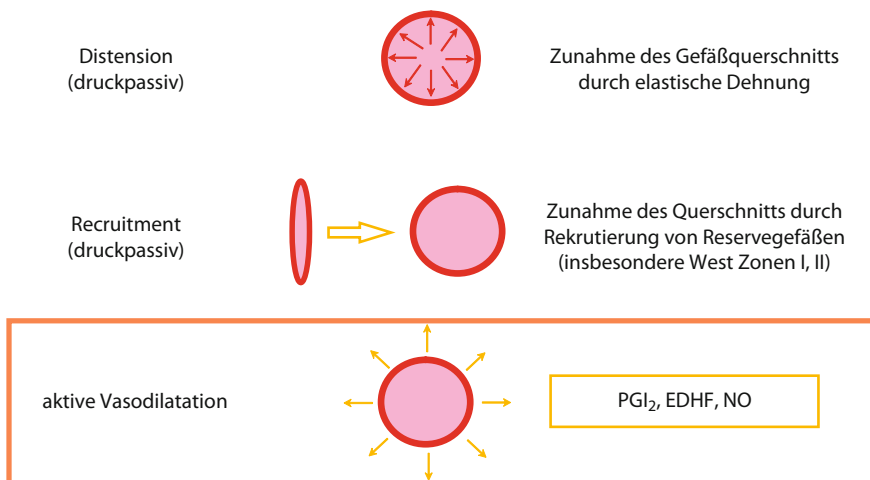
H.A. Ghofrani, F. Grimminger, W. Seeger

### 9.2.1 Grundlagen

#### Physiologie der pulmonalen Zirkulation – Regulation des Vasotonus

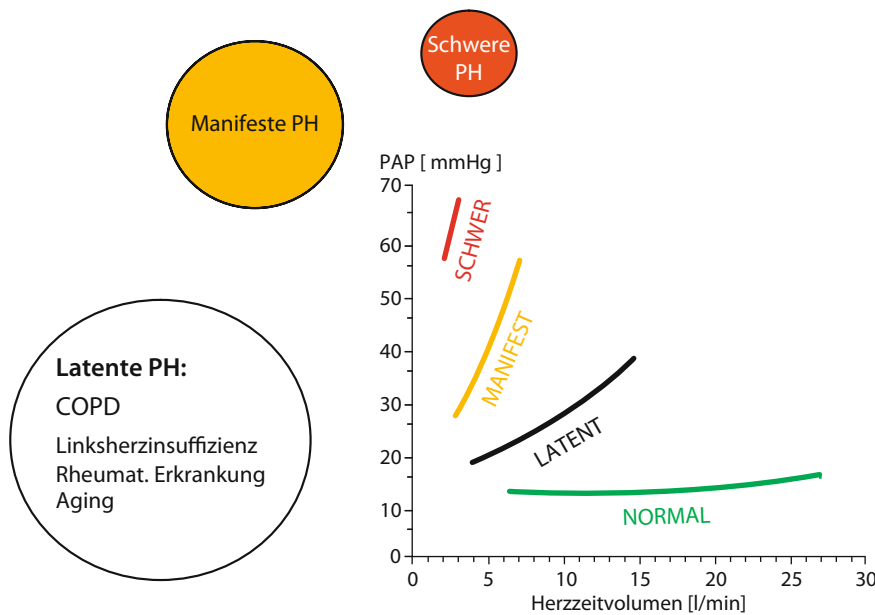
Die pulmonale Strombahn unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von der Strombahn anderer Organe: Das Gefäßsystem der Lunge ist ein Niederdrucksystem. Die arteriellen Drücke und vaskulären Widerstände betragen nur ca. ein Achtel der Werte des großen Kreislaufs.

**Distension und Recruitment.** In der Lungenstrombahn existieren besondere Mechanismen der Widerstandsreduktion, die dafür sorgen, dass auch unter maximaler Steigerung des Herzzeitvolumens, etwa unter körperlicher Belastung, der Druck in der Lungenstrombahn nur mäßig ansteigt (Abb. 9.22, 9.23). Dieses Phänomen beruht zum einen auf der druckpassiven Dehnung der Lungengefäße (Distension), woraus je nach der Elastizität der Gefäßwände eine mehr oder minder ausgeprägte Zunahme des Gefäßquerschnitts resultiert, zum anderen auf der zusätzlichen druckpassiven Perfusion von in Ruhe kollabierten Gefäßarealen, besonders in den apikalen Lungenabschnitten (Recruitment).



■ **Abb. 9.22.** Passive und aktive Mechanismen der Gefäßquerschnittserweiterung in der Lungenstrombahn. *Oben:* Die mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens verbundene Druckerhöhung führt zu einer Querschnittserweiterung bereits perfundierter Gefäße durch Distension. Dieser Mechanismus beruht auf der elastischen Dehnbarkeit der Gefäßwände. *Mitte:* Darüber hinaus kommt es zu einer Rekrutierung (Recruitment) von Reservegefäßen, die unter Ruhebedingungen kollabiert sind und kaum perfundiert werden. Diese Gefäßreserve befindet

sich beim stehenden Patienten aufgrund der hydrostatischen Druckdifferenz in den apikalen Lungenabschnitten (Westzonen I und II). *Unten:* Die mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens verbundene Zunahme der auf die Gefäßwände einwirkenden Scherkräfte führt zur Freisetzung vasodilatativer Lokalmediatoren in der Gefäßwand (PGI<sub>2</sub> Prostazyklin; EDHF »endothelial-derived hyperpolarizing factor«; NO Stickstoffmonoxid). Diese Faktoren vermitteln eine Relaxation der glatten Muskelzellen und damit eine aktive Vasodilatation



■ **Abb. 9.23.** Schweregrade der pulmonalen Hypertonie. Beim gesunden Menschen (*normal*) kommt es mit zunehmendem Herzzeitvolumen durch die Mechanismen der druckpassiven Distension und des Recruitments sowie einer Shear-stress-induzierten aktiven Vasodilatation nur zu einem geringgradigen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks. Beim Patienten mit einer *latenten* pulmonalen Hypertonie steigt der pulmonalarterielle Druck in Belastungssituationen dagegen deutlich

an. Bei der *manifesten* pulmonalen Hypertonie herrscht bereits unter Ruhebedingungen eine pathologische Erhöhung des Drucks in der Lungenstrombahn, der sich bei Steigerung des Herzzeitvolumens weiter massiv erhöht. Bei Patienten mit *schwerer* pulmonaler Hypertonie ist das bereits in Ruhe stark eingeschränkte Herzzeitvolumen kaum noch steigerbar. Der exzessive Druckanstieg in Belastungssituationen führt meist rasch zu einem hämodynamischen Kollaps

**Vasodilatative Mediatoren.** Darüber hinaus wird der bereits in Ruhe niedrige muskuläre Gefäßtonus des pulmonal-vaskulären Systems bei Belastung durch die aktive Sekretion von vasodilatativen Mediatoren vor allem aus den Gefäßendothelien weiter vermindert (■ Abb. 9.24, 9.25).

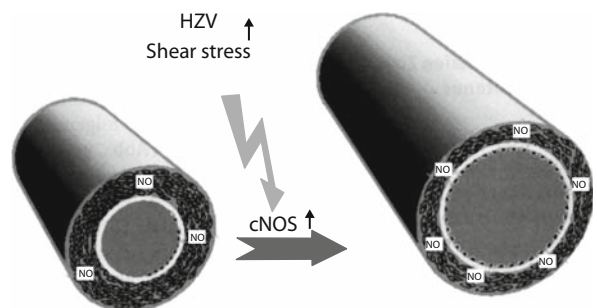
Die molekularen Effektoren dieser druck- und flowinduzierten Autoregulation sind nicht vollständig identifiziert. Jedoch scheinen die vom Endothel produzierten Mediatoren Stickstoffmonoxid (NO, früher als »endothelium-derived relaxing Factor« [EDRF] bezeichnet) und Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) sowie der noch nicht identifizierte »endothelial-derived hyperpolarizing factor« (EDHF) eine zentrale Rolle zu spielen. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ebenfalls als Vasodilatator an der Senkung des pulmonalen Vasotonus beteiligt. Im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus wird es bei einer Druckerhöhung im rechten Vorhof aus spezialisierten Myozyten des rechten Herzens sezerniert und in die Lungenstrombahn eingeschwemmt, wo es zu einer präkapillär betonten Vasodilatation kommt.

**Vasokonstriktive Mediatoren.** Bislang wurden vor allem folgende pulmonale Vasokonstriktoren identifiziert (■ Abb. 9.26):

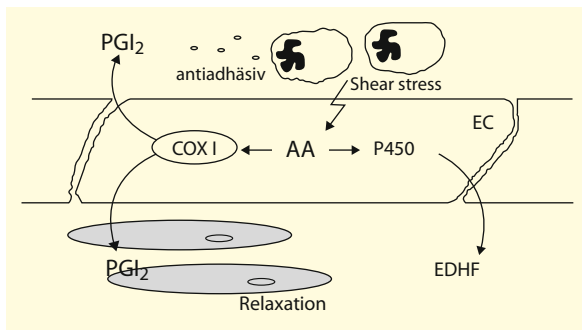
- Angiotensin II,
- Endothelin,

- Thromboxan A<sub>2</sub>,
- Zysteinyleukotriene sowie
- reaktive O<sub>2</sub>-Spezies.

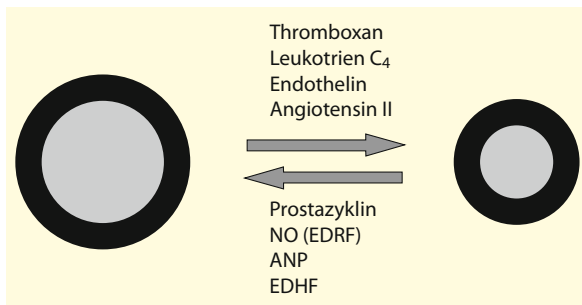
Die Freisetzung dieser Faktoren erfolgt einerseits bei inflammatorischen Prozessen in der Lunge, andererseits bei einer mechanischen Belastung der Gefäßwände.



■ **Abb. 9.24.** Mechanismus der aktiven Vasodilatation durch NO in den pulmonalen Widerstandsgefäßen. Bei Zunahme des Herzminutenvolumens (HZV) kommt es über eine Shear-stress-induzierte Erhöhung des zytosmatischen Ca<sup>2+</sup>-Spiegels zu einer Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase (konstitutiver Typ; eNOS). Die vermehrte enzymatische Freisetzung von NO aus Arginin trägt zu einer aktiven Vasodilatation bei



■ **Abb. 9.25.** Arachidonsäuremetabolismus in den pulmonalen Widerstandsgefäßen des Gesunden. Nach Shear-stress-induzierter Freisetzung der Arachidonsäure aus den Membranphospholipiden der Endothelzellen erfolgt die enzymatische Konversion sowohl auf dem Zyklooxygenaseweg (COX I) als auch über den Weg des Zytochroms P450. Als biologisch aktive Mediatoren entstehen einerseits Prostacyclin ( $PGI_2$ ) mit antiadhäsiver und antithrombotischer Wirksamkeit auf der luminalen Endotheloberfläche sowie mit relaxierender Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, und andererseits der »endothelial derived hyperpolarizing factor« (EDHF), der über eine depolarisierende Wirkung auf an den Myozyten ebenfalls eine vasodilatative Wirkung entfaltet



■ **Abb. 9.26.** Mediatoren der pulmonalen Vasoregulation. Über dem oberen Pfeil befinden sich die wichtigsten pulmonalen Vasokonstriktoren. Diese vermitteln nach Rezeptorokkupation eine reversible Abnahme des Gefäßquerschnitts durch glattmuskuläre Kontraktion. Es handelt sich dabei um die Arachidonsäurederivate Thromboxan und Leukotrien  $C_4$  mit kurzer Halbwertszeit sowie um die längerlebigen Peptide Endothelin und Angiotensin II. Unter dem nach links weisenden Pfeil sind die wichtigsten Vasodilatoren zusammengefasst, von denen Prostacyclin und EDHF (»endothelial derived hyperpolarizing factor«) als instabile Arachidonsäuremetabolite ebenso wie das Stickstoffmonoxid (NO) über eine kurze Halbwertszeit verfügen, während das atriale natriuretische Peptid (ANP) einen zwar schwächeren aber länger anhaltenden Effekt auf die Gefäßmuskulatur ausübt

## Pathophysiologie

### Ursachen

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

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

Diese Faktoren bedingen in der Frühphase eine Abnahme der funktionellen Gefäßreserven und damit des Gefäßrecruitments unter Belastung, später dann eine Beeinträchtigung der Lungenperfusion bereits in Ruhe. Ein eingeschränkter aktiver Vasodilatationsmechanismus durch endotheliale Dysfunktion (z. B. mangelhafte Synthese von NO und Prostacyclin) bzw. eine Vasokonstriktion durch inflammatorische Mediatoren kann die mechanischen Gefäßschäden überlagern und ist Angriffspunkt der vasodilatativen Therapie.

### Pathomechanismen

Die grundsätzlichen Mechanismen, die zu pathologischen Gefäßveränderungen und -reaktionen führen, sind im Folgenden zusammengefasst

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

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

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

prozesse (in Analogie zu anderen Shear-Stress-induzierten PH-Formen), die zu einer chronischen Progression des Lungenhochdrucks führen.

**Kardiogene Mechanismen.** Kardiogene Mechanismen einer pulmonal-vaskulären Druckerhöhung mit chronischer Druck- und Volumenbelastung der Lungenstrombahn (z. B. Mitralkstenose, Vorhofseptumdefekt, chronische Linksherzinsuffizienz) müssen unter 3 Aspekten betrachtet werden. Zum einen kann es zu erhöhten Drücken in der Lungenstrombahn kommen, weil die stromabwärts gelegenen Drücke (im linken Vorhof) bereits erhöht sind. Eine solche *pulmonalvenöse Hypertonie* geht somit nicht auf eine Einschränkung der Lungengefäßbahn zurück und ist daher pathogenetisch und klinisch abzugrenzen. Zum zweiten rufen die mit der Druck- und Volumenbelastung verbundenen Scherkräfte sekundäre Umbauprozesse in der pulmonalen Strombahn hervor (Kompensation des mechanischen Traumas), die dann über eine Zunahme des pulmonal-vaskulären Widerstands zusätzlich die Drücke im Lungenkreislauf erhöhen. Nur diese Komponente der Druckerhöhung beruht auf einer strukturellen Schädigung der Lungengefäße und bleibt auch nach Korrektur des Herzvitiums weitgehend bestehen. Vollständig reversibel ist dagegen die 3. Komponente der Widerstandserhöhung, die auf einer Kontraktion der glatten Muskulatur in der Gefäßwand beruht.

Bei der Betrachtung der verschiedenen Auslöser einer pulmonalen Hypertonie ist zu beachten, dass Kombinationen sowie Übergänge der Mechanismen vorliegen können. So werden chronisch-embolische Verschlüsse von inflammatorischen Prozessen begleitet. Es gibt außerdem Hinweise dafür, dass auch die chronische hypoxische Vasokonstriktion zum Teil inflammatorische Abläufe zur Folge haben kann. Umgekehrt sind in primär entzündlichen Gefäßarealen sehr häufig Mikrothrombosen nachweisbar. Sowohl die hypoxischen und entzündlichen als auch die mechanischen Auslösemechanismen sind von strukturellen Veränderungen der Gefäßwände begleitet, die letztlich zu einer Abnahme des Querschnitts und der Elastizität der Gefäße führen. Dieses Phänomen wird als vaskuläres Remodelling bezeichnet (■ Abb. 9.27) und gilt als gemeinsame pathogenetische Endstrecke der unterschiedlichen Krankheitsauslöser.

### Pathomorphologie des vaskulären Remodellings

Die pathohistologischen Veränderungen der Lungengefäße bei der chronischen pulmonalen Hypertonie können, abhängig vom Krankheitsmechanismus, sowohl präkapillär, postkapillär sowie in seltenen Fällen auch im Kapillarbett lokalisiert sein. Bei allen Formen der chronisch-pulmonalen Hypertonie sind die größeren zentralen Gefäße durch den hohen Druck aufgeweitet und können

bei extremen Hypertonieformen sogar aneurysmatische Ausprägungen annehmen. Demgegenüber ist das Lumen der kleineren Gefäße durch die Umbauprozesse in der Gefäßwand verkleinert. Auf dieses Phänomen bezieht sich der Begriff des vaskulären Remodellings. Normalerweise besitzen die pulmonalarteriellen Gefäße nur bis zu einer Gefäßweite von ca. 80 µm eine kontinuierliche Media. Weiter distal finden sich nur noch partiell muskularisierte Gefäße, die überwiegend von intermediären Zellen umgeben sind. Diese sind mit ihren Eigenschaften zwischen Perizyten und glatten Muskelzellen anzusiedeln. In den am weitesten peripher gelegenen Gefäßbezirken nimmt auch die Dichte dieser Perizyten ab.

Beim Gefäßwandremodelling im Rahmen der Ausbildung einer chronischen pulmonalen Hypertonie kommt es zu folgenden histologischen Phänomenen (s. auch Übersicht):

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

### Pathohistologische/pathobiochemische Charakteristiken des vaskulären Remodelling

#### Endothel:

- Adhäsivität von Thrombozyten und Granulozyten
- antikoagulatorische → prokoagulatorische Aktivität
- biochemische Modifikation der Glykocalixschicht
- Endothelproliferation (plexiforme Läsionen/konzentrische Läsionen)

#### Intima:

- Fibroblastenproliferation
- Proliferation von intermediären Zellen
- pathologische Kollagen-, Proteoglykan-, Polyamin-deposition
- Einwanderung von glatten Muskelzellen

#### Media:

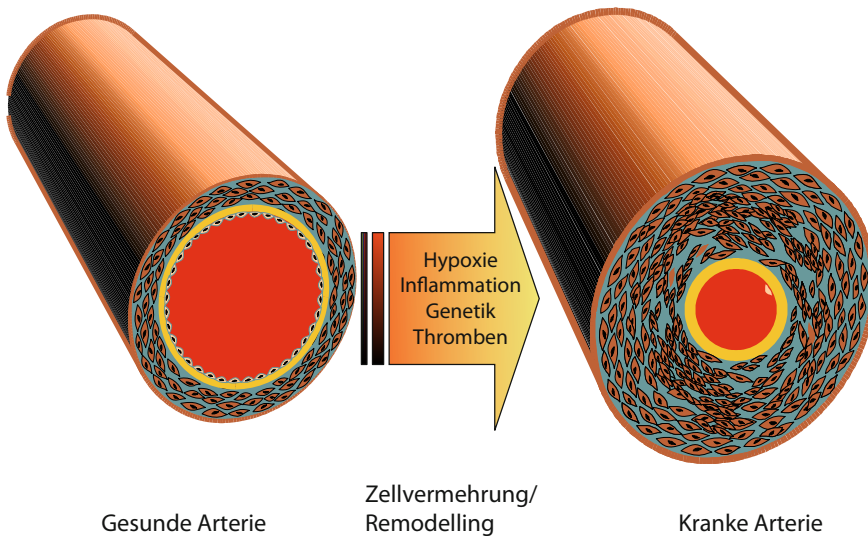
- Proliferation von glatten Muskelzellen
- Myozytenwanderung nach distal (De-novo-Muskularisation der Arteriolen)
- Myozytenwanderung zur Intima (Intimaprolieration)
- Elastindeposition

#### Adventitia:

- Fibroblastenproliferation
- pathologische Kollagendeposition

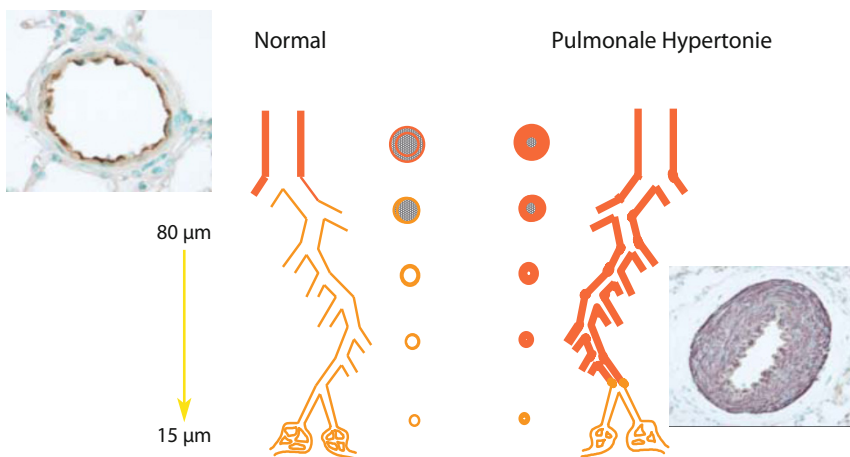
Hierbei proliferieren die glatten Muskelzellen der Media (Mediahypertrophie) und wachsen in zunächst longitudinal angeordneten Zügen nach distal aus (■ Abb. 9.28), sodass auch kleinere pulmonalarterielle Gefäße bis zu einem Durchmesser von 15 µm eine komplette Musku-





■ **Abb. 9.27.** Persistierende Vasokonstriktion als Übergang zum vaskulären Remodelling. Nach der gegenwärtigen Hypothese kommt es bei der chronischen pulmonalen Hypertonie im ersten Schritt zu einer Vasokonstriktion durch glattmuskuläre Kontraktion in der Gefäßwand, die zunächst noch reversibel ist. Bei persistierender Erhöhung des Vasotonus kommt es zu einem zellulären Umbau in den Gefäßwänden

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



■ **Abb. 9.28.** Schematische Darstellung des vaskulären Remodellings im Gefäßlängs- und Gefäßquerschnitt. Beim gesunden Menschen (*normal*) ist der präkapilläre Gefäßbaum nur bis zu einem Gefäßquerschnitt von 80 µm komplett muskularisiert. Im Rahmen des vaskulären Remodellings kommt es zu einer De-novo-Muskularisation auch kleinerer arterieller Gefäßabschnitte bis hinunter zu einem Durchmesser von 15 µm. Dieses Phänomen beruht auf einer distalen Muskelaussprossung aus den proximalen Gefäßabschnitten

laris aufweisen können (De-novo-Muskularisation). Die glatten Muskelzellen bilden vermehrt extrazelluläres Matrixmaterial, insbesondere Proteoglykane und Elastin. Daneben findet sich in der Adventitia eine Aktivierung von Fibroblasten mit einer Proliferation und Migration dieser Zellen in die Gefäßwand hinein. Die Gefäßintima zeigt gleichzeitig folgende Veränderungen: Die Glykocalixschicht auf den Endothelzellen ist biochemisch modifiziert, verbunden mit einer Reduktion des Heparinsulfats und einer Verschiebung des Hämostaseprofils der Endothelzelloberfläche von der antikoagulatorischen Dominanz zur prothrombotischen Dominanz. Die Elastica

interna ist zum Teil fragmentiert und weist Lücken auf, die ein Einwachsen von glatten Muskelzellen und Fibroblasten in die subendotheliale Schicht möglich machen. Eine Proliferation von als Myofibroblasten charakterisierten Zellen an dieser Stelle ist kennzeichnend für die sog. Intimafibrose.

**Plexogene Arteriopathie.** Die sog. plexogene Arteriopathie (»plexiform lesions«) ist eine morphologische Besonderheit (■ Abb. 9.27), die zunächst als Spezifikum der primären pulmonalen Hypertonie angesehen wurde, inzwischen aber auch bei anderen Formen der präkapillären

pulmonalen Hypertonie nachgewiesen werden konnte. Sie ist dadurch charakterisiert, dass sich in kleinen, relativ dünnwandigen Ästen der Pulmonalarterien endoluminal multiple gewundene Kanäle ausbilden, die histologisch an Glomeruli der Niere erinnern. Neueste immunhistologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Kanäle überwiegend aus rasch proliferierenden Endothelzellen bestehen. Nach dem Konzept der »misguided angiogenesis« ist diese sog. plexiforme Läsion das Resultat eines frustranen Neovaskularisationsversuchs. Interessanterweise wird vermutet, dass die Läsionen bei der primären pulmonalen Hypertonie und den durch Appetitzüglern induzierten pulmonalen Hypertonieformen überwiegend auf einer monoklonalen Proliferation von Endothelzellen beruhen, während bei Nachweis von plexiformen Läsionen bei verschiedenen Typen der sekundären pulmonalen Hypertonie stets eine polyklonale Endothelzellexpansion zugrunde liegt.

**Humorale Effektoren.** Unbeantwortet ist die Frage, welche Rolle humorale Effektoren beim Remodelling der pulmonal-vaskulären Gefäßwand einnehmen (■ Abb. 9.29). Die an der Steuerung des Gefäßwandaufbaus beteiligten Mediatoren lassen sich in 3 Gruppen einteilen (■ Tab. 9.6). Zum einen handelt es sich um Substanzen, die ein vasokonstriktives Profil besitzen und darüber hinaus mitogenen Einfluss auf Gefäßwandkomponenten ausüben. Prototyp dieser Substanzen ist das Endothelin, aber auch Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), Thrombin, Leukotriene und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) können zu dieser Gruppe gerechnet werden. In verschiedenen Modellen der chronisch-pulmonalen Hypertonie und des Gefäßwandremodellings wurde eine vermehrte Bildung dieser Substanzen nachgewiesen. Die zweite Gruppe von Substanzen umfasst proproliferative Peptide aus dem Zytokinsystem wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukine und verschiedene Wachstumsfaktoren. Die dritte Gruppe

■ Tab. 9.6. Humorale Effektoren und deren Wirkung auf die Gefäßwand

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

All Angiotnesin II, ANP atriales natriuretisches Peptid, ET1 Endothelin 1, FGF »fibroblast growth factor«, IGF »insulin-like growth factor«, IL-1 Interleukin 1, NO Stickstoffmonoxid, PAF plättchenaktivierender Faktor, PDGF »platelet derived growth factor«, PGE<sub>2</sub>/E Prostaglandin E<sub>2</sub>/E, PGI<sub>2</sub> Prostazyklin, TGF »transforming growth factor«, TNF Tumornekrosefaktor, TXA<sub>2</sub> Thromboxan A<sub>2</sub>

beinhaltet Substanzen, die primär vasodilatativ und darüber hinaus antiproliferativ wirksam sind. Diese sind insbesondere PGI<sub>2</sub>, ANP und NO.

Eine Störung des Gleichgewichts zwischen den aufgeführten Mediatorengruppen zugunsten der proproliferativen Faktoren wird als pathogenetischer Mechanismus des Gefäßwandremodellings angesehen. Als Mediator der Endothelproliferation in den plexiformen Läsionen, die bei einigen Formen der chronischen pulmonalen Hypertonie beobachtet werden, wird der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (»vascular endothelial growth factor«; VEGF) ostuliert. Dieses Peptid ist das einzig bekannte Endothelzellmitogen und wird in den Läsionen überexprimiert.

### Kardiale Effekte

Die aus den dargelegten Mechanismen resultierende Druckerhöhung in der pulmonalen Zirkulation ist gleichbedeutend mit einer erhöhten Nachlast des rechten Herzens. Resultieren hieraus Prozesse der rechtsventrikulären Hypertrophie und/oder der Dilatation bei zugrunde liegenden Lungenerkrankungen, so wird hierfür der Begriff Cor pulmonale benutzt. Es kann akut oder chronisch entstanden sein. Klinisch kann die Rechtsherzbelastung dabei kompensiert (ohne Rechtsherzinsuffizienz) oder dekompensiert (mit Rechtsherzinsuffizienz) in Erscheinung treten (s. Übersicht).

### Klinische Befunde bei Rechtsherzbelastung

Kompensiertes Stadium:

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

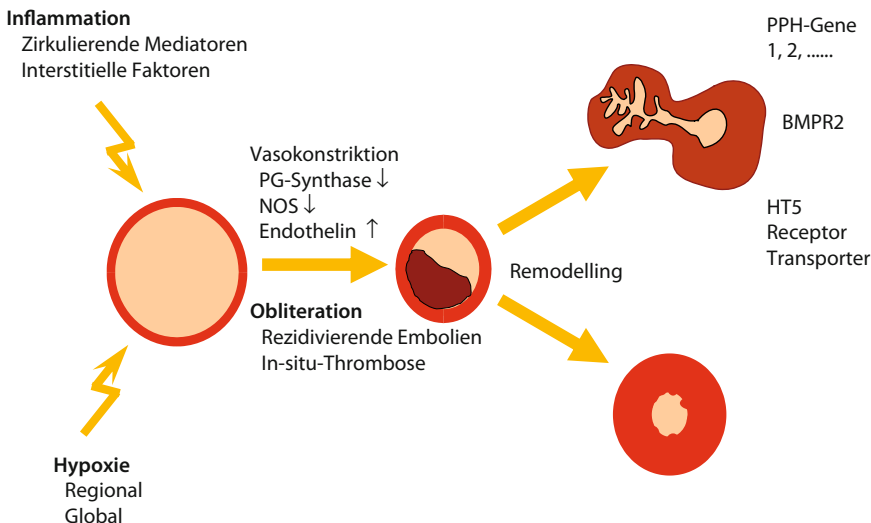
Dekompensiertes Stadium:

- Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz)
- vergrößerte und druckdolente Leber
- Halsvenenfüllung, Halsvenenpulsation
- periphere Ödeme, Aszites, Pleuraerguss
- hepatojugulärer Reflux

### Akute Rechtsherzbelastung

**Definition.** Die akute Rechtsherzbelastung ist Folge einer plötzlich auftretenden rechtsventrikulären Druckbelastung, in der Regel mit einer Rechtsherzdilatation einhergehend.

**Ätiologie.** Verursacht wird die akute Rechtsherzbelastung meist durch eine akute und dramatische Wider-



■ **Abb. 9.29.** Mediatoren des Gefäßwandremodellings. Aufgeführt sind die Faktoren, die bislang in einen pathogenetischen Zusammenhang mit dem Phänomen des Gefäßwandremodellings gebracht wurden. Vasokonstriktion wird ausgelöst durch eine Imbalance von vasodilatativen Faktoren (verminderte Aktivität der Prostazyklinsynthase [PG-Synthase], der Stickstoffmonoxidsynthase (NO-Synthase) und vasokonstriktiven Mediatoren [Endothelin]). Für die familiären Formen der idopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie sind Gendefekte

beschrieben worden (PPH-Gene 1/2, »primary pulmonary hypertension gene 1/2«), die zur Fehlfunktion des »bone morphogenic receptor 2« (BMPR2, einem Mitglied der TGFβ-Familie) führen. Ein weiterer identifizierter molekularer Signalweg, der insbesondere an den späten proliferativen Gefäßveränderungen beteiligt sein soll, ist der Serotonin-(5HT)-Weg, der sowohl auf der Ebene der Rezeptoren als auch auf der Transporterebene gestört sein kann.

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

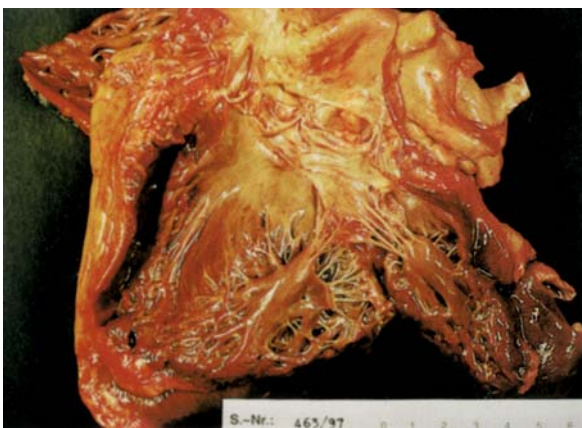
- Fremdkörperembolie,
- massive Megakariozytenembolie,
- Einschwemmung von Parasiten oder abgelösten Tumorzellverbänden,
- Fett-, Luft- und Fruchtwasserembolie,
- akute exogene Hypoxie.

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

### Chronische Rechtsherzbelastung

**Definition.** Die chronische Rechtsherzbelastung mit rechtsventrikulärer Hypertrophie und/oder Dilatation ist Folge einer chronischen pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung.

**Pathogenese und pathologische Anatomie.** Morphologisch besteht zunächst eine Vermehrung der Muskelmasse des rechten Ventrikels mit Wandverdickung auf 0,5 cm und mehr (■ Abb. 9.30), die im weiteren Krankheitsverlauf mit einer Erweiterung der Herzkammer und einer paradoxen Septumbewegung verbunden ist. Bei den Pulmonalarterienästen treten sekundäre hypertensive Gefäßwandschäden (Pulmonalarteriensklerose) auf. Im fortgeschrittenen Stadium kann eine Umfangzunahme des Trikuspidalklappenrings mit konsekutiver Trikuspidalinsuffizienz und eine Erweiterung des rech-



■ **Abb. 9.30.** Sektionsbefund bei schwerer pulmonaler Hypertonie. Das aufgeklappte rechte Herz zeigt eine massive Hypertrophie der Wände und der Trabekel

ten Herzvorhofs auftreten. Die molekularen Effektoren des rechtsventrikulären Remodelling sind weitgehend unbekannt.

**Prognose.** Die rechtsventrikuläre Adaptation ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei pulmonaler Hypertonie. Es zeigt sich, dass manche Patienten eine gute Adaptation an den erhöhten pulmonalen Widerstand zustande bringen und auch mit suprasystemischen pulmonalen Drücken nur mäßig klinisch limitiert sind (typischerweise bei Patienten mit angeborenen Herzvitien mit Eisenmenger-Physiologie zu sehen), während andere bereits bei mittelgradigen Widerstandserhöhungen rechtsventrikulär dekomensieren (s. Übersicht oben). Beginnt die Krankheit im frühen Alter und ist die Progression langsam, so kommt in aller Regel eine bessere rechtsventrikuläre Adaptation zustande.

### Klinische Einteilungen

Eine Klassifikation der pulmonalen Hypertonie kann zunächst unabhängig von der Ursache nach rein funktionellen Kriterien erfolgen. Die Einteilungskriterien sind in ■ Tab. 9.7 zusammengefasst.

### Schweregrade

Es lassen sich 3 Schweregrade der pulmonalen Hypertonie unterscheiden (■ Abb. 9.23 und ■ Tab. 9.7):

- latente,
- manifeste,
- schwere pulmonale Hypertonie.

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

**Manifeste pulmonale Hypertonie.** Bei der manifesten pulmonalen Hypertonie liegt der mPAP bereits in Ruhe höher als 25 mmHg, außerdem fällt der pulmonal-vaskuläre Widerstand unter Belastung deutlich weniger ab und entsprechend steigt der mPAP steil an. Klinisch weisen diese Patienten Dyspnoe bei leichterer Belastung und eine deutlich erniedrigte aerobe Leistung auf.

**Schwere pulmonale Hypertonie.** Die schwere pulmonale Hypertonie ist dadurch charakterisiert, dass neben der chronischen Druckerhöhung schon in Ruhe das Herzminutenvolumen stark reduziert ist und unter Belastung kaum ansteigt. Die Patienten sind kaum noch belastbar und bereits in Ruhe findet sich meist eine gemischtvenöse

■ **Tab. 9.7.** Schweregrade der pulmonalen Hypertonie (PH)

	mPAP		PVR (dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$ )	CI in Ruhe (l/min/m $^2$ )
	in Ruhe (mmHg)	bei Belastung (mmHg)		
Latente PH	<20	Anstieg >28	<200	>3 (normal)
Manifeste PH	>25	steiler Anstieg >28	200–800	normal/reduziert
Schwere PH	>40	exzessiver Anstieg >40, Gefahr des Kreislaufkollaps	>800	<2 (stark reduziert)

PAP pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR pulmonal-vaskulärer Widerstand, CI »cardiac index«

O $_2$ -Sättigung (S $_v$ O $_2$ ) unter 60% bei deutlich erhöhten pulmonalarteriellen Drücken.

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

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

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

### Reversibilität

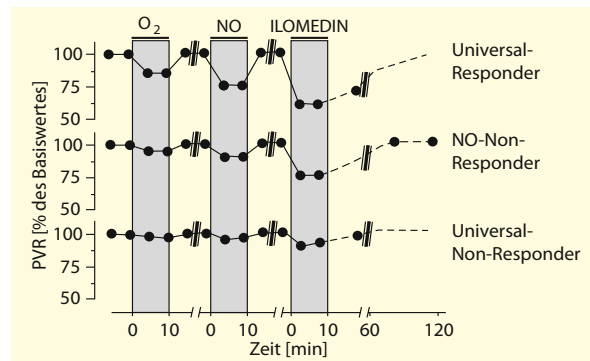
Ein zusätzliches funktionelles Kriterium in der klinischen Beurteilung der pulmonalen Hypertonie ist durch die Reversibilitätsprüfung gegeben (■ Abb. 9.31). Hierbei wird mit inhalativer oder systemischer Gabe eines Vasodilators (NO, Prostazyklin, Adenosin) getestet, ob eine pulmonal-vaskuläre Widerstandserhöhung entweder:

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

### Verlauf

Eine weitere klinische Einteilung der pulmonalen Hypertonie orientiert sich am zeitlichen Verlauf der Erkrankung. Diese Einteilung differenziert die *chronischen* pulmonalen Hypertonieformen, die sich je nach Krankheitsmechanismus über einen Zeitraum von Jahren entwickeln, von dem intensivmedizinischen Krankheitsbild der *akuten* pulmonalen Hypertonie mit oder ohne Rechtsherzdekompensation.

**Akute pulmonale Hypertonie.** Die akute pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch einen sprunghaften Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks mit völliger Ausschöpfung der funktionellen Reservekapazitäten des



■ **Abb. 9.31.** Klinische Testung der Gefäßreagibilität mit Rechtsherzkatheter. Am Beispiel von 3 Patienten wird der Effekt von inhalativen Vasodilatoren auf den chronisch erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) demonstriert. Beim *Universal-Responder* kommt es sowohl unter Inhalation von 5 l O $_2$ /min und auch von 20 ppm NO sowie von Iloprost (über einen Zeitraum von 10 min in einer Dosierung von insgesamt 15  $\mu$ g verabreicht) zu einer signifikanten Abnahme des Gefäßwiderstands. Der Gefäßwiderstand erreicht unmittelbar nach Absetzen der Inhalation von O $_2$  und NO wieder das Ausgangsniveau, während der Iloprosteffekt aufgrund der längeren Halbwertszeit bis zu 2 h anhält. Bei diesen Patienten beruht also eine erhebliche Komponente der pulmonalen Widerstandserhöhung auf einer potenziell reversiblen Vasokonstriktion. Die dauerhafte Einstellung mit einem inhalativen (Iloprost, O $_2$ ) oder einem systemischen Vasodilator (Kalziumantagonist, Prostazyklindauerinfusion) ist daher möglich. Im mittleren Abschnitt ist der typische Kurvenverlauf eines *NO-Non-Responders* angegeben, bei dem keine signifikante Reaktion unter NO-Inhalation zu verzeichnen ist, wohl aber ein therapeutisch relevanter Abfall unter Iloprostinhalation nachgewiesen werden kann. Aufgrund des Wirkprofils ist dieser Patient für eine Einstellung mit systemischen Kalziumantagonisten nicht geeignet, jedoch für eine Einstellung auf vasodilatative Prostanoiden. Im unteren Bildabschnitt ist der Testverlauf eines *universalen Non-Responders* dargestellt. Bei diesem Patienten ist der überwiegende Anteil der pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung auf eine zumindest akut irreversible Querschnittsverlegung zurückzuführen ohne eine vasodilatativ antagonistische Komponente. Eine Wirksamkeit der vasodilatativen Prostanoiden kann hierbei nur über einen Anti-Remodelling-Effekt erwartet werden

Gefäßbettes und klinischen Zeichen des dekompensierten Rechtsherzversagens. Sie kann auftreten:

- bei einer Embolisation der Lungenstrombahn durch Einschwemmung von thrombotischem oder nicht-thrombotischem Material.

- in Form einer akuten pulmonal-hypertensiven Krise bei vorbestehender chronischer pulmonaler Hypertonie. Diese Komplikation wird bei plötzlichem Überschreiten eines kritischen Druck- bzw. Widerstandswertes in der Lungenstrombahn durch Infektionseignisse, Anstieg des HZV, Einschwemmung vasokonstriktiver Entzündungsmediatoren oder Mikroembolien beobachtet. Sie kann bei entsprechender Intervention in ein stabiles Stadium der chronischen pulmonalen Hypertonie rücküberführt werden.
- im Endstadium der chronischen pulmonalen Hypertonie mit irreversiblen Gefäßquerschnittsverlust durch eine Aktivierung der hypoxischen Vasokonstriktion bei schwerer Hypoxie.

**Chronische pulmonale Hypertonie.** Im Folgenden werden ausschließlich die verschiedenen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie systematisiert, wobei akute pulmonal-hypertensive Krisen als typische Komplikationen im Verlauf berücksichtigt werden. Die klassische Form der Einteilung in die primäre bzw. sekundäre pulmonale Hypertonie (primär stand für einen unbekanntem Auslöser der Gefäßumbauprozesse, sekundär für einen bekannten Auslöser) wurde seit der neuen Klassifikation für pulmonale Hypertonie (erstellt bei der Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie in Venedig, 2003) verlassen. Die chronische pulmonale Hypertonie wird seither nach pathologischen und klinischen Kriterien in 5 Gruppen unterteilt. In die neue Gruppe I (pulmonalarterielle Hypertonie, PAH) werden Formen der pulmonalen Hypertonie bei primär vaskulärer Lungenerkrankung subsummiert, wobei die klassische primäre pulmonale Hypertonie (neu: idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, iPAH) nach dieser Einteilung eine Unterform dieser Gruppe darstellt. Hiervon werden 4 weitere Gruppen abgegrenzt, bei denen die pulmonale Hypertonie mit sekundärer Einbeziehung der pulmonalen Zirkulation infolge verschiedener Grunderkrankungen entstanden ist (s. Übersicht).

### Klassifikation

Nach der neuen WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Konsensusitzung von 2003 in Venedig), werden im Wesentlichen 5 Gruppen der chronischen pulmonalen Hypertonie zusammengefasst, basierend auf pathophysiologischer, histologischer und therapeutischer Verwandtschaft der einzelnen Subentitäten. Dies sind im Einzelnen:

- Gruppe 1: pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
  - idiopathische (iPAH, vormals PPH)
  - assoziiert mit Kollagenosen
  - assoziiert mit HIV-Infektion
  - assoziiert mit Appetitzüglereinnahme

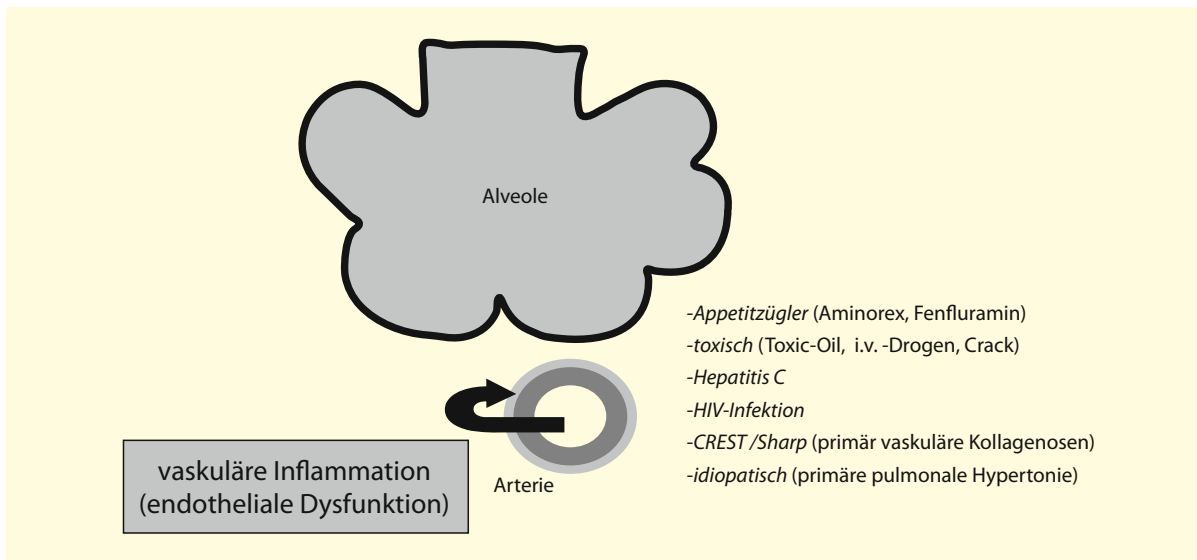
- im Gefolge angeborener Herzfehler
- portopulmonale Hypertonie
- Gruppe 2: pulmonale Hypertonie im Gefolge linkskardialer Erkrankungen
- Gruppe 3: pulmonale Hypertonie assoziiert mit chronischen Lungenerkrankungen
- Gruppe 4: chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- Gruppe 5: Hier werden seltene Erkrankungen subsummiert, die direkt die Lungengefäße betreffen können (z. B. Schistosomiasis, Sarkoidose, Histiocyotose X, Lymphangiomatose etc.)

## 9.2.2 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I)

In dieser Gruppe werden pulmonale Hypertonieformen zusammengefasst, bei denen aufgrund der klinischen und histologischen Befunde ein Pathomechanismus vermutet wird, der primär vom vaskulären Endothel, der Gefäßwand oder dem unmittelbar perivaskulären Gewebe seinen Ausgang nimmt (s. Übersicht, [Abb. 9.32](#)). Abhängig von der longitudinalen Verteilung dieser Gefäßveränderungen im Gefäßbett der Lunge wird innerhalb dieser Gruppe unterschieden zwischen den Hypertonieformen mit präkapillärem Gefäßumbau und den Hypertonieformen mit kapillärem oder postkapillärem Gefäßumbau ([Abb. 9.33](#)).

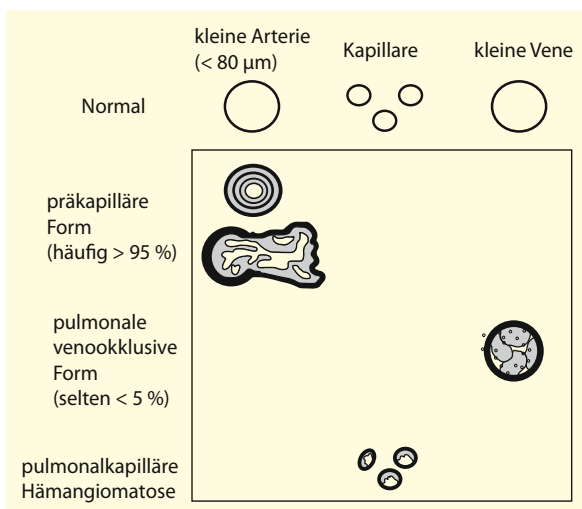
### Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I)

- Idiopathische (sporadische) pulmonalarterielle pulmonale Hypertonie (iPAH)
- familiäre Form der pulmonalen Hypertonie (FPAH)
- pulmonalarterielle Hypertonie mit klinischer bzw. pathologischer Ähnlichkeit zur iPAH aber mit ätiologisch relevanter Begleiterkrankung
  - pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Kollagenosen bzw. Vaskulitiden
  - pulmonale Hypertonie bei HIV oder Hepatitis-C-Infektionen
  - pulmonale Hypertonie bei portaler Hypertension und Leberzirrhose
- diätetisch, medikamentös und toxisch ausgelöste pulmonale Hypertonie
  - Crotalaria-induzierte pulmonale Hypertonie
  - appetitzüglereinduzierte pulmonale Hypertonie
  - Toxic-oil-Syndrom und pulmonale Hypertonie
- pulmonalkapilläre Hämangiomatose
- Lungenvenenobliteration (»veno-occlusive disease«)



■ **Abb. 9.32.** Schema zur Definition der primär vaskulären Form der chronischen pulmonalen Hypertonie. Verschiedene pathogenetische Faktoren können entweder von luminal oder in der Gefäßwand eine pathologische Proliferationsreaktion der zellulären Gefäßkomponenten triggern. Nach einer gegenwärtigen Hypothese steht am Anfang der pathogenetischen Sequenz eine endotheliale Dysfunktion mit einer veränderten zellulären Expression der Enzymsysteme für vasoaktive Mediatoren sowie prokoagulatorische und adhäsionsfördernde

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



■ **Abb. 9.33.** Schematische Darstellung der longitudinalen Verteilung der Gefäßläsionen bei den 3 Unterformen der primär vaskulären pulmonalen Hypertonie. Die präkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie vom Typ I ist mit über 95% der Fälle die häufigste Variante. Pathohistologisches Charakteristikum sind die präkapillär lokalisierten Gefäßläsionen mit den typischen morphologischen Aspekten der konzentrischen Hypertrophie (*oben*) und der plexiformen Läsionen (*unten*). Bei der pulmonalen Venenokklusion ist das Strömungshindernis in den postkapillären Venen lokalisiert, während bei der pulmonalkapillären Hämangiomatose der Gefäßwiderstand aufgrund von pathologischen Zellwucherungen im Kapillarbett erhöht ist

## Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I)

### Idiopathische (sporadische) pulmonalarterielle Hypertonie (iPAH)

Aus der vorgenommenen Einteilung lassen sich die 4 Definitionskriterien der iPAH ableiten:

- Die Krankheit ist charakterisiert durch einen dauerhaft erhöhten Wert des pulmonalarteriellen Drucks,  $>25$  mmHg in Ruhe und/oder  $>28$  mmHg unter Anstrengung (chronische pulmonale Hypertonie).
- Die pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung beruht auf einer primären Erkrankung der Lungengefäße.
- Die Gefäßveränderungen finden sich im präkapillären Bereich der Lungenstrombahn (arterielle pulmonale Hypertonie).
- Es lässt sich trotz intensiven diagnostischen Aufwands keine exogene Ursache (Intoxikation, Infektion, Diät), endogene Veranlagung (genetische Prädisposition) oder auslösende Begleiterkrankung ausmachen.

### Inzidenz

Die iPAH ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1–2 Fällen pro 1 Mio. Menschen in der amerikanischen Bevölkerung. Aufgrund der extrem schlechten Prognose gerade bei jungen Menschen ist das Interesse an dieser Erkrankung in den letzten Jahren dennoch außerordent-

lich angestiegen. Die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung beträgt 2–3 Jahre. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Der Häufigkeitsgipfel in der Altersverteilung liegt für Frauen zwischen 20 und 30 Jahren und für Männer zwischen 30 und 40 Jahren. In den ersten 3 Monaten nach Entbindung ist das Erkrankungsrisiko auf das 1,7-fache erhöht. Die iPAH gilt als Modellerkrankung der häufigeren pulmonalen Hypertonieformen, an der erstmals die Wirksamkeit neuer Therapiekonzepte mit verschiedenen Vasodilatoren bestätigt werden konnte.

### Ätiologie

Nach der Definition ist die Ätiologie der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (früher primäre pulmonale Hypertonie) unbekannt. Bei wenigen Patienten scheint die Erkrankung auf einer Persistenz der pränatalen Widerstandsverhältnisse der fetalen Zirkulation zu beruhen, mit einer auch nach der Geburt anhaltenden dauerhaften Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße.

Vermutet wird, dass bei der primären pulmonalen Hypertonie der Erwachsenen ein bislang nicht identifizierter Auslöser existiert, der den abgeschalteten Mechanismus einer dauerhaften Vasokonstriktion (»Memory-Effekt«) mit sekundärem Gefäßumbau und der Ausbildung der charakteristischen plexiformen und konzentrischen Läsionen aktivieren kann. Der »Memory-Effekt« wird nach dieser Hypothese bei den übrigen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie mit präkapillärem Gefäßumbau durch die bereits identifizierten Faktoren angestoßen.

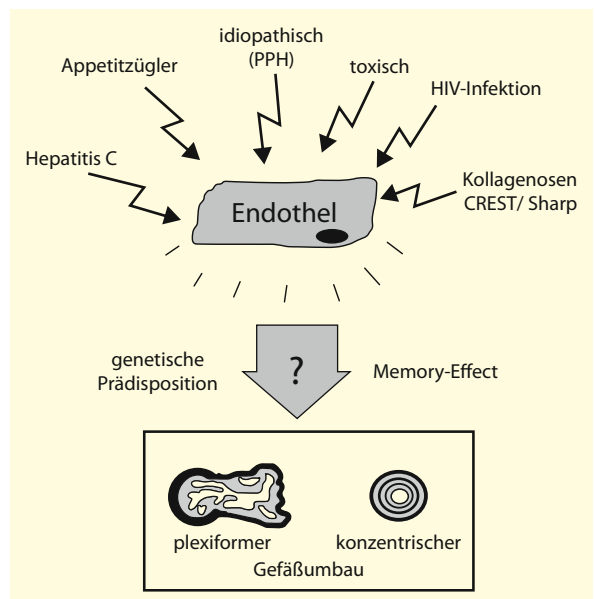
Unklar bleibt, über welchen molekularen Mechanismus die unterschiedlichsten Noxen (Appetitzügler, HIV-Virus, Hepatitis-C-Virus, »toxic oil«, Leberzirrhose) zu identischen Gefäßreaktionen führen können (Abb. 9.34). Als gemeinsame Endstrecke verschiedener Pathomechanismen kann demnach durch endogene oder exogene Faktoren infektiöser oder toxischer Natur in der Gefäßwand ein präformierter Mechanismus der Widerstandserhöhung initiiert werden, der letztlich in einen entkoppelten Gefäßumbau mündet.

### Pathophysiologie und Pathohistologie

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

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

Die pathogenetische Bedeutung der Vasokonstriktion wurde zuerst von Wood erkannt, der bei PPH-Patienten eine pulmonale Vasodilatation nach Infusion von Acetylcholin beobachtete. Wagen wies daraufhin, dass die früheste pathologische Veränderung bei der primären pulmonalen Hypertonie die Mediahypertrophie sei und



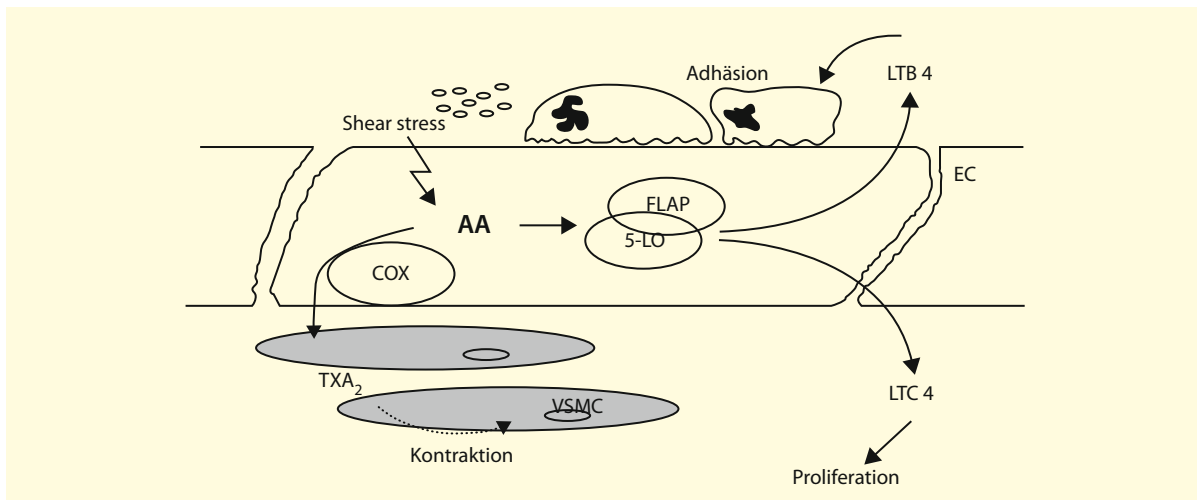
■ **Abb. 9.34.** Memory-Effekt-Hypothese. Nach Einwirkung verschiedener pharmakologischer, infektiöser, toxischer oder autoimmunologischer bzw. noch nicht identifizierter (idiopathisch) Faktoren kommt es in den präkapillären pulmonalen Endothelzellen zur Aktivierung eines präformierten Mechanismus mit einer Umdifferenzierung der zellulären Grundausstattung. Gemeinsame pathogenetische Endstrecke ist zunächst die Freisetzung vasokonstriktiver Mediatoren mit einer am Anfang noch reversiblen pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung. Bei Fortbestehen der Einwirkung der pathogenetischen Faktoren erfolgt dann die zelluläre Umorganisation der subendothelialen Zellschichten mit den typischen Aspekten der konzentrischen und plexiformen Gefäßläsion. Zumindest der initiale Schritt einer hypoxieunabhängigen reversiblen Widerstandserhöhung erinnert an die pränatalen Bedingungen in der pulmonalen Zirkulation und könnte deshalb als Aktivierung eines im postpartalen Stadium abgeschalteten Vasoregulationsmechanismus interpretiert werden (Memory-Effekt)

interpretierte dies als Hinweis auf die Gegenwart eines Stimulus, der gleichzeitig Vasokonstriktion und -proliferation der glatten Gefäßmuskulatur bewirken kann.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurde später ein deutliches Ungleichgewicht zwischen dem Vasodilatator Prostazyklin und dem Vasokonstriktor Thromboxan zugunsten des letzteren nachgewiesen. Weiter ist eine massiv reduzierte Synthese des Vasodilatators NO bei gleichzeitig erhöhter Produktion des Vasokonstriktors Endothelin dokumentiert worden.

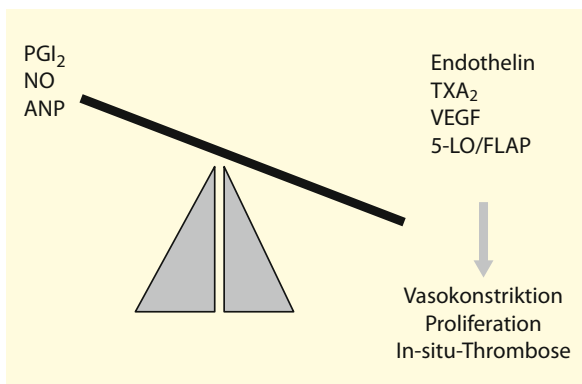
Zusammenfassend ergeben diese Befunde das Bild einer endothelialen Dysfunktion mit einem Ungleichgewicht zugunsten vasokonstriktiver, proliferativer und prokoagulatorischer Faktoren sowohl auf der Ebene der endothelialen Synthese (Enzymausstattung) als auch der Freisetzung (Abb. 9.35 u. 9.36). Vor diesem Hintergrund wurde das Konzept der Substitution von NO und Prostazyklin in der Therapie der primären pulmonalen Hypertonie entwickelt. Unklar ist allerdings weiterhin, über





■ **Abb. 9.35.** Pathologische Modifikation des Arachidonsäuremetabolismus in vaskulären Endothelzellen bei chronischer pulmonaler Hypertonie. Ausgelöst durch den Flow-abhängigen Shear-Stress an der endothelialen Oberfläche kommt es zur Freisetzung von Arachidonsäure aus den membranständigen Phospholipiden. Das Substratangebot für die metabolisierenden Enzyme kann dabei durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens gesteigert werden. In den Endothelzellen von Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie

wurde eine Überexpression der Thromboxansynthetase (*COX*) sowie der 5-Lipoxygenase (*5-LO*) und des 5-LO aktivierenden Proteins (*FLAP*) nachgewiesen. Demgegenüber ist die Prostazyklinsynthetase unterexprimiert. Die Konsequenz ist ein vasokonstriktives (*TXA<sub>2</sub>*) und proliferatives (*LTC 4*) Mediatorenprofil der Endothelzellen sowie eine Zunahme der leukozytär endothelialen Interaktion, vermittelt durch das 5-Lipoxygenaseprodukt Leukotrien B<sub>4</sub> (*LTB 4*)



■ **Abb. 9.36.** Schematische Darstellung des Mediatorenungleichgewichts bei chronischer pulmonaler Hypertonie. In der Gefäßwand von Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie wurde eine Unterexpression der Enzyme der beiden Vasodilatoren Prostazyklin (*PGI<sub>2</sub>*) und Stickstoffmonoxid (*NO*) nachgewiesen. Auch die pathogenetische Relevanz einer Unterrepräsentation des atrialer natriuretischen Peptids (*ANP*) wird diskutiert. Parallel dazu kommt es zu einer Überexpression der inflammatorischen Mediatorenenzyme (5-Lipoxygenase [*5-LO*]; 5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein [*FLAP*]) sowie der Vasokonstriktoren Endothelin und der Thromboxan-A<sub>2</sub>-(*TXA<sub>2</sub>*-)synthetisierenden Enzyme. Der »vascular endothelial growth factor« (*VEGF*) als wesentlicher Mediator der Endothelzellproliferation wird ebenfalls in den vaskulären Läsionen der pulmonalen Hypertoniepatienten überexprimiert. Der Nettoeffekt dieser Gleichgewichtsverschiebung ist eine Vasokonstriktion, eine Proliferationsstimulation von zellulären Komponenten der Gefäßwand sowie eine In-situ-Thrombosierung auf den prothrombotisch veränderten Endothelzelloberflächen der luminalen Seite

welchen molekularen Mechanismus diese Fehlregulation getriggert wird.

Typische pathohistologische Befunde sind:

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

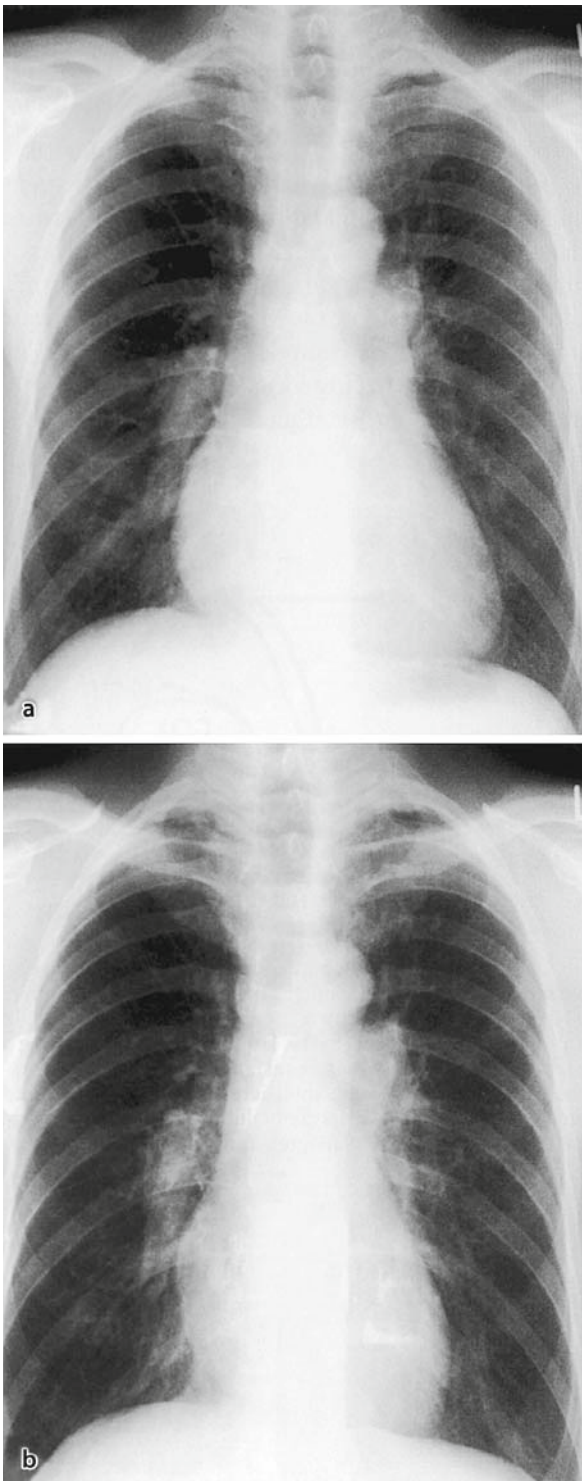
Weiterhin werden In-situ-Thrombosierungen beschrieben, die in den Gefäßen mit Durchmessern von unter 200 µm ablaufen. Diese Befunde treten bei der PPH zwar häufig in Erscheinung, sind aber keineswegs spezifisch für diese Form der pulmonalen Hypertonie.

### Diagnostik

Bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie fehlen typischerweise klinische Zeichen in der Frühphase.

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

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



■ **Abb. 9.37a,b.** Typische Röntgenaufnahme bei pulmonalarterieller Hypertonie. Es handelt sich um einen 46-jährigen Patienten, der mit einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von 62 mmHg zur Aufnahme kam. **a** Ausgeprägte Erweiterung der Herzsilhouette mit Prominenz der Pulmonalarterien. **b** Nachuntersuchung ca. 12 Monate nach Einstellung auf eine inhalative Iloprosttherapie. Der positive Effekt dieser Therapie lässt sich radiologisch in der signifikanten Verkleinerung der Herzsilhouette dokumentieren

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

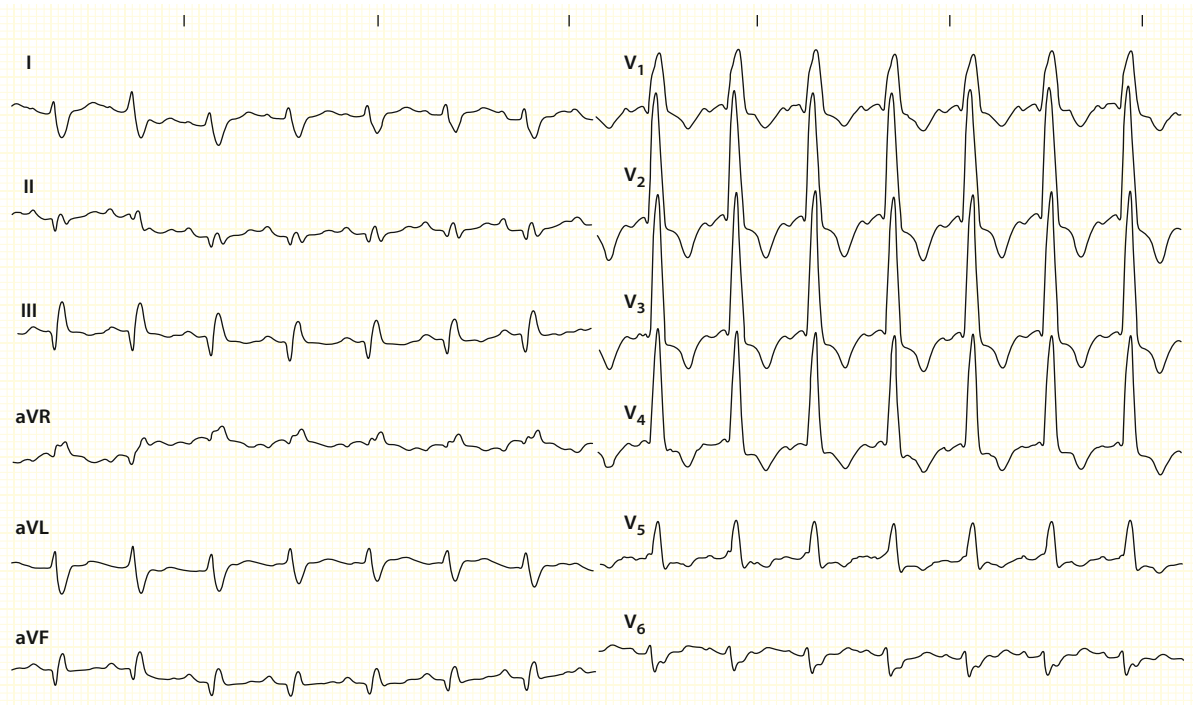
**Thoraxröntgen, EKG und Echokardiographie.** Erste Hinweise auf die Erkrankung sind zumeist Auffälligkeiten in der Thoraxröntgenaufnahme mit Rechtsherzverbreiterung und einer Erweiterung der zentralen Lungengefäße (■ Abb. 9.37) oder ein EKG mit Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie (■ Abb. 9.38), die sich echokardiographisch bestätigen lässt (■ Abb. 9.39). Die Echokardiographie gewinnt für die Frühdiagnostik zunehmende Bedeutung, besonders in der Form der Stressechokardiographie unter körperlicher Belastung.

**Rechtsherzkatheter.** Die direkte Bestimmung der pulmonalen Zirkulationsparameter mit der Rechtsherzkatheterisierung (Swan-Ganz-Katheter mit HZV-Bestimmung über die Thermodilutionsmethode) ist das wesentliche diagnostische Kriterium. Bei allen Formen der arteriellen pulmonalen Hypertonie ist aufgrund der prädominierenden Beteiligung der präkapillären Gefäße ein erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck bei normalen bis erniedrigten pulmonalarteriellen Wedge-Drücken zu messen. Lange Zeit ist das Herzminutenvolumen normal oder nur leicht reduziert, erst bei der schweren Formen steigt der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck und der mittlere rechte Vorhofdruck an. Typisch ist die  $\alpha$ -Welle im rechten Vorhof infolge der kraftvollen atrialen Kontraktion, die zur Füllung des hypertrophierten rechten Ventrikels notwendig ist. Eine arterielle Hypoxämie tritt erst im Spätstadium auf. Einige Patienten entwickeln im Verlauf eine periphere Zyanose durch einen Kombinationseffekt von reduziertem Herzminutenvolumen und peripherer Vasokonstriktion.

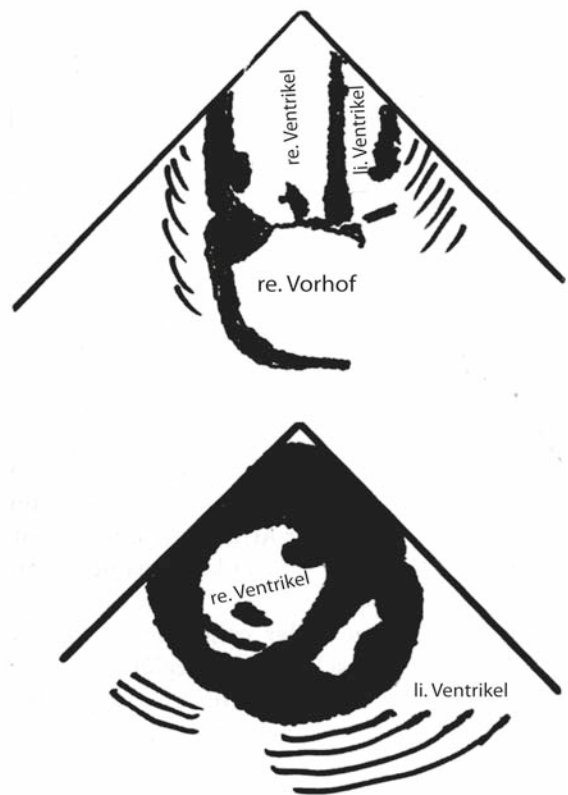
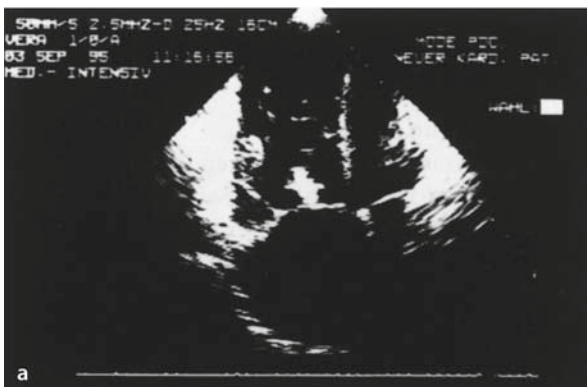
**Lungenfunktion.** Abnormalitäten in den statischen und dynamischen Lungenvolumina finden sich mit Ausnahme einer leichten Einschränkung der Diffusionskapazität kaum. Eine leichte obstruktive Ventilationsstörung, vor allem der kleinen Atemwege, kann jedoch bei manchen Patienten gemessen werden.

**Spiroergometrie.** In der Spiroergometrie zeigt sich das typische Muster der veränderten kardialen Funktionsparameter mit reduzierter maximaler  $O_2$ -Aufnahme, hoher Minutenventilation, niedriger anaerober Schwelle, mit reduziertem maximalem  $O_2$ -Puls und erhöhten alveolararteriellen  $O_2$ -Gradienten. Aufgrund der guten Korrelation der maximalen Sauerstoffaufnahme mit der Prognose der Patienten wird derzeit vielerorts eine maximale

## 9.2 · Pulmonale Hypertonie



■ **Abb. 9.38.** EKG einer Patientin mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie. Sichtbar sind Sinustachykardie, Rechtstyp, Rechtsschenkelblock, Rechtsherzhypertrophie über der Vorwand (V1–V4), S-Persistenz bis V6



■ **Abb. 9.39a,b.** Echokardiographie bei der Patientin aus Abb. 9.38. Man erkennt die schwere rechtsventrikuläre Hypertrophie mit Dilatation des rechten Ventrikels und Vorhofs. **a** Vierkammerblick. **b** Kurze Achse auf Höhe der Kapillarmuskeln

O<sub>2</sub>-Aufnahme von über 10,4 ml/kg/min als ein Therapieziel medikamentöser Behandlungen verwendet.

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

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

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

### Diagnosekriterien

Die Minimalkriterien zur Diagnosestellung einer idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie sind zusammenfassend:

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

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

### Familiäre Form der pulmonalarteriellen Hypertonie (FPAH)

#### Ätiologie und Inzidenz

Im Gegensatz zur sporadischen Form der iPAH ist bei dieser Untergruppe als Auslöser der Erkrankung eine

genetische Prädisposition mit eindeutiger familiärer Häufung nachgewiesen. Diese Krankheitsform galt lange als sehr selten, könnte jedoch nach neuesten Erkenntnissen in wesentlichem Prozentsatz zur iPAH beitragen.

### Pathogenese

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

### Diagnose

Das klinische Bild, die Prognose und die histopathologischen Aspekte mit der Ausbildung von plexiformen und konzentrischen Läsionen in den präkapillären Arteriolen unterscheiden sich nicht von der iPAH.

### Assoziierte Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie (APAH)

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

### Pulmonalarterielle Hypertonie in Assoziation mit Kollagenosen bzw. Vaskulitiden

Bei Kollagenosen können inflammatorische Prozesse einen primär vaskulären Ursprung haben und damit die Kriterien der Gruppe I der pulmonalen Hypertonie (primär vaskuläre Lungenerkrankung) erfüllen oder aber einen primär interstitiellen Ursprung haben bzw. von einer Alveolitis mit sekundärer Einbeziehung der pulmonalen Zirkulation (Gruppe 3 der pulmonalen Hypertonie) ausgehen. Bei einem Teil der Patienten, bei denen eine pulmonale Hypertonie in Kombination mit einer Kollagenose diagnostiziert wird, liegen Mischformen mit interstitiellen Lungenveränderungen vor. Bei einem weiteren Teil der Kollagenosepatienten scheint die Entzündungsreaktion jedoch allein auf das präkapilläre Gefäßsystem beschränkt

zu sein und interstitielle Lungenveränderungen fehlen völlig, während serologische Marker und extrapulmonale Organmanifestationen die Kollagenosekriterien erfüllen.

Hervorzuheben ist die systemische Sklerodermie und hier insbesondere das CREST-Syndrom, das mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie einhergeht. Die Angaben über die Wahrscheinlichkeit einer vaskulären Krankheitsmanifestation reichen von 9–50% (s. auch ► Kap. 8.6 u. 8.7).

### **Pulmonalarterielle Hypertonie bei HIV oder Hepatitis-C-Infektionen**

Die Infektion mit dem »human immunodeficiency virus« (HIV) sowie mit dem Hepatitis-C-Erreger ist bei etwa 0,5–2% der Patienten mit einer pulmonalen Gefäßerkrankung verbunden. Nachgewiesen wird sie meist in Autopsiebefunden in Form einer obstruktiven plexogenen Arteriopathie mit Endothelzellproliferationen, Mediahypertrophie sowie der Ausbildung von konzentrischen und plexiformen Läsionen, wie sie auch für die primäre pulmonale Hypertonie kennzeichnend sind.

Die Gefäßveränderungen können im progredienten Verlauf der Erkrankung zu einem klinisch relevanten Anstieg der Druck- und Widerstandsverhältnisse in der Lungenstrombahn führen. Bei klinischen Zeichen der Dyspnoe oder einer Kollapsneigung sowie anderen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz ist daher bei diesen Patientenkollektiven eine echokardiographisch und rechtsherzkatheterbasierte Diagnostik vorzunehmen.

Die Existenz einer klinisch noch kompensierten pulmonalen Hypertonie kann bei einer Überlagerung durch Atemwegsinfektionen oder Infektionen des Lungparenchyms eine pulmonal-hypertensive Krise mit akutem Rechtsherzversagen auslösen. In dieser Situation wird möglicherweise die vorbestehende Gefäßobstruktion durch eine hypoxiegetriggerte Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) sowie durch die lokale Freisetzung von vasokonstriktiven Mediatoren infolge der Entzündungsreaktion im Lungengewebe aggraviert. Eine spezifische Therapie der viral bedingten chronischen pulmonalen Hypertonie existiert nicht.

### **Pulmonalarterielle Hypertonie bei portaler Hypertension und Leberzirrhose**

Das gelegentliche Auftreten einer präkapillären arteriellen Hypertonie in Assoziation mit einer portalen Hypertension bei Leberzirrhose hat die Hypothese aufgebracht, dass humorale Mediatoren an der Pathogenese des Krankheitsbilds beteiligt sind. Nach dieser Theorie hat die Leber eine Clearancefunktion für verschiedene vasokonstriktive und proliferative Faktoren, die bei einer Funktionsbeeinträchtigung des Organs die Inaktivierungsmechanismen umgehen können und in die Lungenstrombahn eingeschwemmt werden.

Letztlich ist der genaue Mechanismus aber nicht identifiziert. Koinzidenz von pulmonaler Hypertonie und portaler Hypertension wird mit 0,5–2% angegeben. Eine spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Leberzirrhose existiert nicht, jedoch finden viele der PAH-spezifischen Medikamente auch hier klinische Anwendung.

### **Pulmonalarterielle Hypertonie bei Eisenmenger-Syndrom (Hyperzirkulationsschaden der Lungenstrombahn)**

Weniger klar ist die Situation beim »Rezirkulationsherzen« ohne primäre Druckbelastung durch linkskardiale Einflusstauung (z. B. Vorhofseptumdefekt oder Ventrikelseptumdefekt). Der Krankheitsverlauf mündet teilweise in eine schwere pulmonale Hypertonie; jedoch bleibt bei einem Teil der Patienten bis zum Lebensende der pulmonal-vaskuläre Widerstand unbeeinflusst. Diese Beobachtung spricht dafür, dass neben dem auslösenden Faktor ein prädisponierender Faktor Voraussetzung für die Entwicklung der Gefäßerkrankung ist.

Pathophysiologisch treten beim Rezirkulationstest durch die erhöhte Fließgeschwindigkeit verstärkt Scherkräfte (»shear stress«) am Endothel der Lungengefäße auf. Dadurch werden Umbauvorgänge der Intima induziert, die zu einer »high flow injury« führen können. Die Folge eines chronischen Hyperzirkulationsschadens der Strombahn fällt klinisch meist zunächst unter körperlicher Belastung auf: Da die noch vorhandene funktionelle Reserve zur Querschnittserweiterung des Gefäßbettes durch die Hyperzirkulation bereits in Ruhe ausgeschöpft ist, kann unter körperlicher Belastung früh ein kritischer Grenzwert überschritten werden. Bei anhaltender Erhöhung der pulmonalarteriellen Druckwerte werden zusätzlich zur »high flow injury« die Mechanismen des chronischen vaskulären Remodelling aktiviert mit einer Akzeleration der pulmonalen Widerstandserhöhung, mit der Folge der Shuntumkehr und der Entstehung einer peripheren Zyanose.

### **Diätetisch, medikamentös und toxisch ausgelöste pulmonale Hypertonie**

Es gilt als erwiesen, dass oral aufgenommene Substanzen selektiv die pulmonale Zirkulation schädigen können. Besonders gut untersucht sind die 3 folgenden Verursacher:

- Crotalaria-Alkaloide,
- Appetitzügler (Typ Aminorex),
- »toxic oil« (Epidemie durch chemisch aufbereitetes Olivenöl).

Darüber hinaus wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Inhalation von Kokain und anderen amphetaminverwandten Drogen und der Entstehung einer pulmonalen

Hypertonie nachgewiesen. Nach Absetzen der kausalen Noxe kann der Krankheitsverlauf weiterhin entweder progredient verlaufen, sistieren oder es kann eine Rückbildung der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung eintreten.

### **Crotalaria-induzierte pulmonale Hypertonie**

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

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

### **Pathogenese**

Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit dieses Krankheitsbilds mit einigen Formen der pulmonalen Hypertonie wird die Substanz auch in experimentellen Systemen zur Untersuchung der Pathomechanismen dieser Gefäßerkrankungen eingesetzt. In Untersuchungen an Ratten konnte nachgewiesen werden, dass Monocrotalin nicht direkt auf die pulmonale Zirkulation einwirkt, sondern dass offensichtlich die hepatische Konversion zu dem Metaboliten Dehydromonocrotalin eine Voraussetzung für die pulmonale vaskuläre Toxizität ist.

Die beobachteten Gefäßläsionen entsprechen solchen, die man bei einer schweren, lang anhaltenden Mitralstenose des Menschen beobachten kann: Mediahypotrophie, nekrotisierende Arteriolitits und Proliferation von Mastzellen. Die Läsionen unterscheiden sich somit morphologisch von denen, die man bei der primären pulmonalen Hypertonie beobachtet, d. h. es werden weder plexiforme Läsionen noch eine Intimafibrose als typische Veränderungen registriert. Eine weitere Gefäßreaktion, die von *Crotalaria* ausgelöst werden kann, ist die Okklusion von Pulmonalvenen und Venolen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen.

Beim Menschen wurde diese Erkrankung nach dem medizinischen Genuss von Buschtee beobachtet, der von *Crotalaria retosa* prepariert wurde. Buschtee kann auch eine venookklusive Erkrankung der Leber hervorrufen.

Zusammenfassend ist die *Crotalaria*-assoziierte pulmonale Hypertonie eher bei Tieren oder bei tierexperimentellen Modellen der Lungengefäßerkrankungen relevant, während am Menschen, bis auf wenige Ausnahmen, die extrapulmonalen Organmanifestationen das klinische Bild dominieren. In den wenigen Berichten über die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie im Zusammenhang mit der Einnahme von Buschtee beim Menschen wird die pulmonalvenöse Okklusion für dieses Krankheitsbild verantwortlich gemacht.

### **Appetitzüglerinduzierte pulmonale Hypertonie**

#### **Aminorex**

Im November 1965 erfolgte die Einführung eines Appetitzüglers in Deutschland sowie in Österreich und der Schweiz. Hierbei handelte es sich um Aminorex (2-Amino-5-Phenyl-2-Oxazolin), einem chemisch dem Epinephrin ähnelnden Amphetamin. Der pharmakologische Wirkungsmechanismus dieser Substanzen wurde auf eine Freisetzung endogener Katecholaminspeicher und eine Hemmung der Serotoninaufnahme zurückgeführt. In den Jahren 1966–1968 wurde der Ausbruch einer präkapillären pulmonalen Hypertonieepidemie in diesen Ländern beobachtet, wobei die Inzidenz der pulmonalen Hypertonie auf über das 20-fache gegenüber dem Zeitraum vor 1966 anstieg. Nachdem Aminorex 1968 vom Markt genommen wurde, kam die Epidemie zum Stillstand.

Aufgrund dieser zeitlichen Koinzidenz galt der kausale Zusammenhang zwischen der Aminorex-einnahme und der Krankheitsentstehung als erwiesen. Bei über 80% der Patienten mit pulmonaler Hypertonie ließ sich anamnestisch die Einnahme von Aminorex nachweisen, obgleich die Quantität in vielen Fällen minimal war. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten auch längere Einnahmezeiten von Aminorex unbehelligt überstanden, wurde eine genetische Prädisposition oder ein sensibilisierender Begleitfaktor bei der erkrankten Patientengruppe vermutet.

Eine Korrelation des Erkrankungsrisikos mit dem Ausmaß des Übergewichts ließ sich in diesem Zusammenhang nicht nachweisen. Alle Versuche, eine aminorexinduzierte pulmonale Hypertonie am Tiermodell zu reproduzieren, scheiterten.

#### **Fenfluramin und Dexfenfluramin**

Auch bei den neueren Appetitzüglern aus der Gruppe der Serotoninaufnahmehemmern (Fenfluramin und Dexfenfluramin) ließ sich in neueren Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer präkapillären pulmonalen Hypertonie nachweisen. Generell ist das Erkrankungsrisiko 6,3-fach erhöht, auch bei Einnahme kleinerer Mengen dieser Substanzen. Im Vergleich zu unbehan-

delten Kontrollkollektiven steigt das Risiko auf das über 20-fache an, wenn die Behandlungsdauer über 3 Monate fortgesetzt wird.

Die Wiedereinführung dieser von Aminorex abgeleiteten Substanzen war begleitet von einer Diskussion der Frage, ob es ethisch zu vertreten sei, das relativ geringe Risiko der Auslösung einer pulmonalen Hypertonie mit den positiven Gesundheitseffekten in dem großen Kollektiv der sonst therapierefraktär adipösen Patienten zu relativieren. Die Schwere der Erkrankung und die schlechte Überlebensprognose, gerade bei jüngeren Patientinnen, hat in der Folgezeit wesentlich die Entwicklung anderer Appetitzügler aus der Gruppe der Resorptions- und Digestionsinhibitoren vorangetrieben. Interessanterweise ist die durch Appetitzügler induzierte pulmonale Hypertonie in vielen Fällen reversibel, insbesondere wenn sie bekannt wird, bevor die pulmonalarteriellen Drücke systemische Werte erreichen.

### Pathogenese

Pathologisch ließ sich keine Ähnlichkeit der aminorexinduzierten pulmonalen vaskulären Läsionen mit den Gefäßeffekten des Monocrotalins nachweisen. Im Gegensatz zu den Pyrrolizidinalkaloiden ähnelte die aminorexinduzierte pulmonale Hypertonie dem pathohistologischen Bild der primären pulmonalen Hypertonie einschließlich der Ausbildung von plexiformen Läsionen, konzentrischen Läsionen und einer Intimafibrosierung.

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

- **Serotoninhypothese:** Die meisten, aber nicht alle Patienten mit einer durch Anorektika induzierten pulmonalen Hypertonie zeigen erhöhte Serumserotoninspiegel. Da Serotonin gleichzeitig ein pulmonaler Vasokonstriktor und Wachstumsfaktor für Endothelzellen und vaskuläre glatte Muskeln ist, wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Serotoninerhöhung und der Gefäßreaktion vermutet. Gegen die Serotoninhypothese spricht, dass bei Karzinoidpatienten, bei denen stark erhöhte Plasmaserotoninspiegel typischerweise beobachtet werden, keine Häufung der pulmonalen Hypertonie auftritt. Interessanterweise werden jedoch erhöhte Serotoninspiegel auch bei aminorexunabhängigen Form der präkapillären pulmonalen Hypertonie beobachtet. Diese Spiegel persistieren auch nach einer erfolgreichen Lungentransplantation unter Bedingungen der normalisierten pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnisse.
- **Kaliumkanalhypothese:** In neueren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass die Appetitzügler Dexfenfluramin und Fluoxetin in der Lage sind, die Funktion von spannungsoptierten Kaliumkanälen in pulmonalen Widerstandsgefäßen zu inhibieren.

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

### Therapie

Sie besteht in der sofortigen Absetzung des kausalen Agens. Bei persistierender oder progredienter pulmonaler Hypertonie gelten die Therapierichtlinien der pulmonalarteriellen Hypertonie.

### Toxic-oil-Syndrom und pulmonalarterielle Hypertonie

Als weiteres spektakuläres Beispiel für eine exogen ausgelöste Form der präkapillären pulmonalen Hypertonie durch orale Aufnahme auch von kleinsten Mengen toxischer Substanzen gilt das sog. Toxic-oil-Syndrom. Im Mai und Juni 1981 kam es in Spanien durch den Verkauf eines chemisch gepanschten Pseudoolivenöls zu einer ungewöhnlichen Epidemie von Fällen eines nichtkardiogenen Lungenödems. 20.000 Patienten waren betroffen, von denen ungefähr 375 in den ersten Monaten verstarben.

Die chemischen Inhaltsstoffe des toxischen Olivenöls konnten bislang nicht identifiziert werden, zumal von den verdächtigten Ölproduzenten weder reproduzierbare Rezepte, noch verlässliche Untersuchungsproben verfügbar waren. Von den Patienten, die das akute Krankheitsstadium überstanden hatten, wurde etwa jeder 10. von einem chronischen Krankheitsverlauf betroffen.

### Klinik und Pathogenese

Es wurden insgesamt 3 Krankheitsstadien definiert:

- frühes Krankheitsstadium innerhalb der ersten 6 Monate,
- Zwischenstadium (6 Monate bis 2 Jahre),
- chronisches Krankheitsstadium.

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

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

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

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

### Therapie

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

### **Pulmonalarterielle Hypertonie mit Beteiligung der kapillären oder postkapillären Gefäßen**

#### **Pulmonalkapilläre Hämangiomatose**

Diese Erkrankung ist extrem selten und kann in Klinik und Verlauf der iPAH völlig ähneln. Die Okklusion des pulmonalen Strombettes kommt durch eine proliferative Gefäßwandveränderung im Kapillarbett der Lunge zustande. Aufgrund der Lokalisation der Gefäßveränderungen im nichtmuskularisierten Teil der Zirkulation sind vasodilatative Behandlungsmaßnahmen erfolglos. Die Diagnose kommt ausschließlich durch die Histologie in Biopsaten oder Autopsien zustande. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt, eine spezifische Therapie besteht nicht.

### **Obliteration der kleinsten Lungenvenen (»pulmonary veno-occlusive disease«, PVOD)**

**Epidemiologie.** Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die nach neuesten Untersuchungen aber in einem höheren Prozentsatz von Patienten mit kollagenosenassoziiierter pulmonaler Hypertonie gefunden wird. Die meisten Diagnosen ergaben sich als Autopsiebefund, wobei sowohl Erwachsene als auch Kinder beiderlei Geschlechts betroffen waren.

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

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

**Klinik und Differenzialdiagnose.** Das klinische Bild ist ähnlich dem der primären pulmonalen Hypertonie. Zur Abgrenzung der beiden Differenzialdiagnosen dienen die folgenden Kriterien:

- Auf der Röntgenthoraxaufnahme fehlen bei der Lungenvenenobliteration die für die iPAH typischen Kalibersprünge zwischen den erweiterten zentralen Pulmonalarterien und der Gefäßperipherie.
- Im Unterschied zur iPAH lässt sich bei der Lungenvenenobliteration im typischen Fall eine pulmonale Stauung bis hin zur interstitiellen Ödembildung nachweisen. Dieser Befund zeigt sich auch im HR-CT, wo zusätzlich noch septale Verdickungen pleuranah nachgewiesen werden können.
- Im Spiral-CT finden sich typischerweise multiple bis zu 1,5 cm große Lymphknoten.
- Es kommt zu einer Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks aufgrund eines erhöhten postkapillären Widerstands.

Im Gegensatz zur pulmonalvenösen Hypertonie (Gruppe 2) bei Linksherzerkrankungen ist der Wedge-Druck bei der PVOD jedoch nicht wesentlich erhöht. Die Abschät-



zung des linksatrialen Drucks kann zusätzlich noch echokardiographisch über den Ausschluss einer Mittelklappenenerkrankung bzw. einer Störung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgen. Die exakte Dokumentation des linksatrialen Drucks erfordert die Rechtsherzkatheterisierung mit transseptaler Punktion des linken Vorhofs oder eine Linksherzkatheteruntersuchung.

**Spezielle Therapie.** Bislang wird die PVOD wie andere Formen der PAH mit Medikamenten aus der Gruppe der Prostanoiden, der Endothelinrezeptorantagonisten oder der Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe behandelt. Hierbei kann es jedoch nach initialer klinischer Verbesserung (mit nachweislicher Entlastung des rechten Ventrikels) zu teils dramatischen Gasaustauschstörungen aufgrund einer Lungenstauung mit konsekutivem interstitiellem Ödem kommen. Somit müssen diese Patienten insbesondere in den ersten Tagen bis Wochen nach Therapieeinstellung engmaschig kontrolliert werden. Weiterhin sollte mit Diagnostik, anders als bei anderen Formen der PAH, direkt die Listung zur Lungentransplantation erfolgen, da medikamentöse Strategien bei der PVOD selten langfristig erfolgreich sind.

### Kongenitale Pulmonalvenenstenose

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

### Pulmonalvenenstenose nach linksatrialer Hochfrequenzablation

Bei Patienten mit einem therapierefraktären Vorhofflimmern besteht die Möglichkeit, durch Hochfrequenzablation unter Einsatz eines elektrischen Herzkatheters die pathologische Erregungsausbreitung zu unterbinden. Eine Prädispositionsstelle für die Entstehung von Vorhofflimmern befindet sich im Bereich der Lungenveneneinmündung in den linken Vorhof. Bei Hochfrequenzablationen in diesem Bereich besteht die Gefahr einer narbigen Kontraktur des geschädigten Gewebes mit konsekutiver Einengung der Lungenvenenostien.

Klinische Konsequenz ist das Krankheitsbild der chronischen postkapillären pulmonalen Hypertonie mit Erhöhung des pulmonalkapillären Filtrationsdrucks und Stauungszeichen. Die Diagnose erfolgt nach den oben erwähnten Kriterien der Lungenvenenobliteration, angiographisch und mithilfe der Anamneseerhebung. Als erfolgreiche therapeutische Strategie wurde in Einzelfällen die Katheterdilatation der Engstellen mittels des Rechtsherzkatheters nach transseptaler Punktion des linken Vorhofs beschrieben.

## 9.2.3 Pulmonale Hypertonie infolge anderer zugrunde liegender Erkrankungen (WHO-Gruppe II–V)

### Definition

Bei den Gruppen II–V handelt es sich um pulmonale Hypertonien mit sekundärer Einbeziehung der Lungengefäße bei Existenz einer Grunderkrankung außerhalb der Pulmonalgefäße.

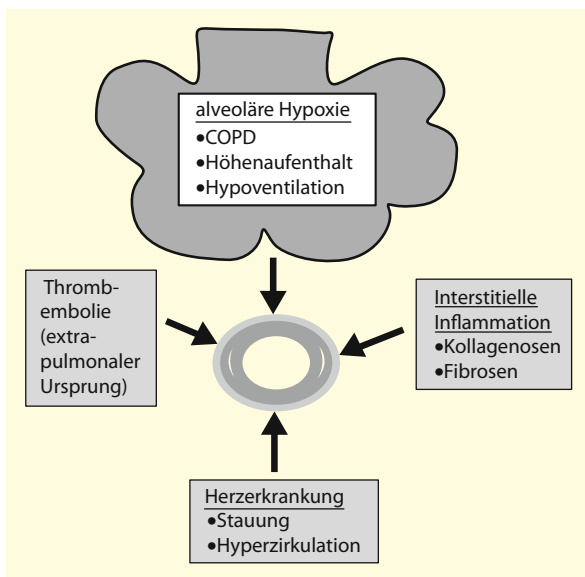
### WHO Gruppen II–V

- Gruppe II: pulmonale Hypertonie bei primärer Herzerkrankung (kardiogene pulmonale Hypertonie)
- Gruppe III: pulmonale Hypertonie
  - bei interstitiellen (fibrosierenden) Lungenerkrankungen (▶ Kap. 8.6 u. 8.7),
  - bei chronischer alveolärer Hypoventilation,
  - bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (▶ Kap. 7.2),
  - bei Aufenthalt in großen Höhen (▶ Kap. 5),
  - bei alveolärer Hypoventilation durch extrapulmonale Erkrankungen
- Gruppe IV: pulmonale Hypertonie bei chronisch-rezidivierender Lungenembolie
- Gruppe V: andere (hier) seltene Formen, wie z. B. Schistosomiasis- oder Sichelzellanämie-assoziierte pulmonale Hypertonie

### Ätiologie

In den Gruppen II–V der neuen Klassifikation sind verschiedenste Formen der chronischen pulmonalen Hypertonie aufgeführt, deren einzige Gemeinsamkeit die Existenz einer Grunderkrankung ist (■ Abb. 9.40), die sich primär extrapulmonal, pulmonal-parenchymatös oder in den Atemwegen manifestiert und die das Gefäßbett der Lunge erst sekundär mit einbezieht (■ Abb. 9.41). Im Einzelnen existieren 6 ätiologische Grundprinzipien, die bei den einzelnen Krankheitsbildern oft in Kombination vorliegen:

- Anstieg des pulmonalvenösen Drucks,
- Gefäßwandumbau durch Hyperzirkulation,
- Gefäßobstruktion durch thrombotisches Material,
- Obliteration der Lungenstrombahn durch interstitielle Fibrosierung oder Übergriff der inflammatorischen Prozesse auf die Gefäßwand,
- Vasokonstriktion durch Daueraktivierung des Euler-Liljestrand-Mechanismus (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion),
- Rarifizierung der Lungenstrombahn.



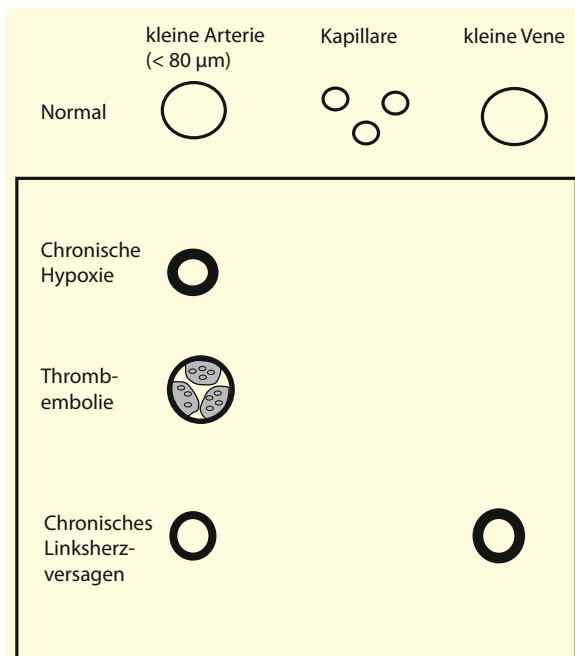
■ **Abb. 9.40.** Schema zur Definition der sekundären pulmonalen Hypertonie. Die pathologische Proliferationsreaktion, die zum Umbau der LungengefäÙe führt, wird von Krankheitsmechanismen getriggert, die sich primär auÙerhalb des pulmonalen GefäÙbettes manifestieren. Der Pathomechanismus kann dabei vom pulmonalen Interstitium (Kollagenosen, Fibrosen) oder aus dem alveolären Kompartiment heraus (COPD, Hypoventilation, alveoläre Hypoxie bei Höhengraufenthalt) seinen Ausgang nehmen. Andere Formen der sekundären pulmonalen Hypertonie beruhen auf extrapulmonalen Ursachen wie peripheren Thrombosen mit sekundärer Embolisierung der Lungenstrombahn oder einem Herzvitium bzw. einer linksventrikulären Insuffizienz mit sekundärer Schädigung der Lungenstrombahn durch Hyperzirkulation (»high flow injury«) bzw. Stauung

**Pulmonale Hypertonie bei primärer Herzerkrankung (WHO-Gruppe II, kardiogene pulmonale Hypertonie)**

**Pathogenese**

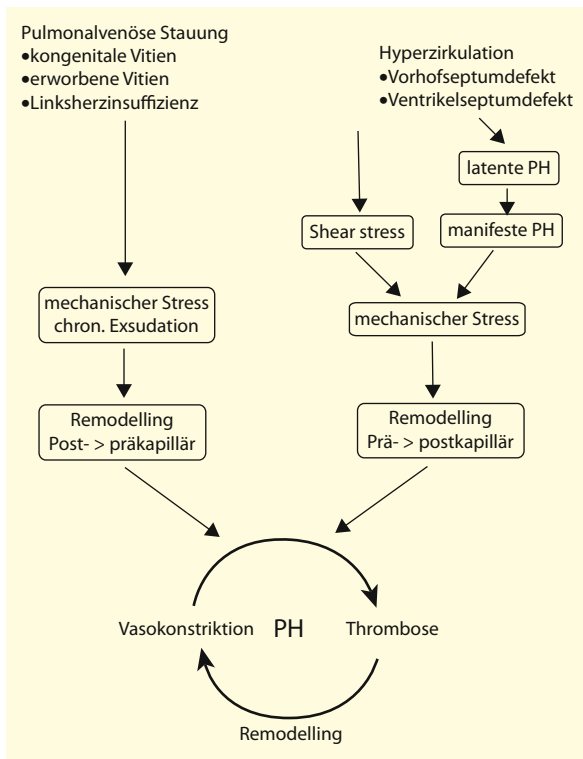
Kardiale Funktionsstörungen können die pulmonale Zirkulation über eine pulmonalvenöse Stauung durch kongenitale oder erworbene Vitien, insbesondere der Mitralklappen, sowie über eine chronische Linksherz dysfunction (systolisch und diastolisch) in Mitleidenschaft ziehen (■ **Abb. 9.42**):

**Pulmonalvenöse Stauung.** In der Frühphase der Krankheitsentwicklung können die initialen Mechanismen aus dem pathohistologischen Befund abgeleitet werden: Intimaveränderungen dominieren das Bild bei einem starken Links-rechts-Shunt im Gegensatz zu den pathologischen Medialveränderungen, die bei Einwirkung von hohen Druckwerten durch pulmonalvenösen Rückstau zu beobachten sind. Im weiteren Krankheitsverlauf werden diese Unterschiede allerdings durch eine Überlagerung mit Sekundäreffekten wie einer In-situ-Thrombose und pe-



■ **Abb. 9.41.** Schematische Darstellung der longitudinalen Verteilung der GefäÙläsionen bei den Unterformen der sekundären pulmonalen Hypertonie. Pathohistologisches Charakteristikum der sekundären pulmonalen Hypertonie infolge chronischer alveolärer Hypoxie ist das GefäÙwandremodelling in den präkapillären WiderstandsgefäÙen. Die Phänomene der De-novo-Muskularisation, der Intimaproliferation und der Mediahypertrophie führen zu einer Querschnittsverengung in den kleineren Arterien, die nur noch partiell durch Vasodilatoren antagonisiert werden kann. Bei der thromboembolischen Obliteration der Lungenstrombahn sind im Rahmen der chronisch-persistierenden Makroembolie bzw. der chronisch-rezidivierenden Mikroembolie die wandadhärenten, organisierten Thromben in den präkapillären WiderstandsgefäÙen das morphologische Charakteristikum. Bei der sekundären pulmonalen Hypertonie infolge eines chronischen Linksherzversagens sind die widerstandserhöhenden GefäÙbauprozesse sowohl in den präkapillären Arterien als auch in den postkapillären Venolen nachzuweisen

rivaskulärer Fibrosierung aufgehoben. Neben den strukturellen Veränderungen der GefäÙwände spielen aber auch vasokonstriktive Mechanismen eine von Fall zu Fall variable Rolle. Während die vasokonstriktiven Komponenten der GefäÙquerschnittsverengung durch pharmakologische Intervention potenziell antagonisierbar sind (Testung pulmonaler Vasodilatoren), ist bislang unklar, ob auch die Effekte des chronischen vaskulären Remodelling durch spezifische Maßnahmen günstig beeinflusst werden können (z. B. Endothelin-I-Rezeptorantagonist). Für eine potenzielle Reversibilität auch der durch Zellproliferation bedingten GefäÙwandveränderungen spricht die Beobachtung, dass bei einigen Patienten 1–2 Jahre nach chirurgischer Behandlung einer Mitralklappenstenose der pulmonalarterielle Widerstand in den Normbereich abfiel.



■ **Abb. 9.42.** Kardiogene pulmonale Hypertonie (PH) bei pulmonalvenösem Stau und Hyperzirkulation. Die Hyperzirkulation führt über 2 verschiedene Mechanismen zur mechanischen Läsion

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

### Klinik

Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit von der primären kardialen Funktionsstörung. Beim pulmonalvenösen Rückstau durch Mitralklappenstenose oder bei chronischer Linksherzinsuffizienz dominieren zunächst die

Zeichen der Lungenstauung mit Zunahme der Atemarbeit (»stiff lung«), stauungsbedingte Zunahme des Atemwegswiderstands und abnehmende Belastungstoleranz. Die Oxygenierung des arteriellen Bluts ist unter Ruhebedingungen normal, die Lungenfunktionstestung zeigt allerdings eine Einschränkung der Diffusionskapazität infolge einer Verdickung der alveolarkapillären Barriere durch die chronische Ödembildung mit interstitieller Fibrosierung.

Die hämodynamischen Effekte der sekundären Lungengefäßbeteiligung stehen zunächst nicht im Vordergrund und erfüllen allenfalls die Kriterien der latenten pulmonalen Hypertonie. Ein pathologischer Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks lässt sich in dieser Phase nur unter Belastung nachweisen, begleitet zumeist von einem signifikanten Abfall des  $P_{aO_2}$ . Im weiteren Verlauf werden die Zeichen des chronischen Cor pulmonale mit Hepatomegalie und peripherer Ödembildung sichtbar. In dieser Phase ist eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks meist in Ruhe nachweisbar.

### Therapie

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

### Pulmonale Hypertonie bei Lungenparenchymerkrankungen und Hypoxie (WHO-Gruppe III) Ätiologie

Eine interstitielle Fibrosierung kann in der Lunge entweder idopathisch oder durch eine Vielzahl pathogenetischer Prozesse ausgelöst werden. Die häufigsten Ursachen sind Sarkoidose, Lymphangiosis carcinomatosa, Asbestose und Strahlenpneumonitis. Auch Kollagenosen wie der systemische Lupus erythematoses und die progressive systemische Sklerodermie können über eine interstitielle Entzündungsreaktion eine Fibrosierung auslösen (s. dazu ▶ Kap. 8.6 u. 8.7).

Wichtigste pathogenetische Faktoren bei der Gruppe der pulmonalen Hypertonien im Gefolge alveolärer Hypoxie sind:

- Alveoläre Hypoventilation bei obstruktiven Lungenerkrankungen: Hierzu gehören neben der chronisch-obstruktiven Bronchitis, Bronchiolitis, dem obstruktiven

ven Lungenemphysem und dem chronischen Asthma bronchiale auch die zystische Fibrose.

- Alveoläre Hypoventilation aufgrund extrapulmonaler Erkrankungen: Hierzu gehören Atemregulationsstörungen (Schlafapnoe) sowie Störungen der Atemmechanik durch knöchernen muskuläre, pleurale oder neurologische Funktionseinschränkungen.

Darüber hinaus kann eine chronische alveoläre Hypoxie auch beim Gesunden durch den Aufenthalt in großen Höhen bedingt sein (s. auch ► Kap. 5).

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

- 1. Phase: akute hypoxische Vasokonstriktion, Dauer der Hypoxie Minuten bis wenige Stunden. Diese Druckreaktion der pulmonalen Zirkulationen ist rein vasokonstriktiv verursacht und wird durch extrem kurzlebige Mediatoren oder elektrophysiologische Effekte in der Gefäßwand vermittelt ( $K^+$ -Kanal-Leitfähigkeit). Sie ist jederzeit innerhalb von Sekunden nach Reetablierung eines normalen alveolären  $O_2$ -Partialdrucks reversibel.
- 2. Phase: Beginnend bereits wenige Stunden nach Bestehen der alveolären Hypoxie manifestiert sich eine nur langsam reversible Komponente der Vasokonstriktion. Das heißt, neben der akut zu antagonisierenden Vasokonstriktion verbleibt eine offenbar durch langlebigere Mediatoren bedingte Obstruktion des Gefäßlumens, die sich nur langsam (über Tage und Wochen) zurückbildet. An diesem Phänomen scheinen bereits zelluläre Umbauvorgänge in der Gefäßwand beteiligt zu sein, die jedoch rückbildungsfähig sind.
- 3. Phase: klinisch relevante Variante, die bei einer Hypoxiepersistenz über einen Zeitraum von Monaten und mehreren Jahren zum Tragen kommt. Erst bei dieser Form tritt das chronische Gefäßwandremodelling in Erscheinung mit Proliferation und Mediahypertrophie sowie einer De-novo-Muskularisation mit Aussprossung der glatten Muskelzellen nach distal. Auf diese Weise (► Abb. 9.27) werden auch kleinere pulmonalarterielle Gefäße bis zu einem Durchmesser von  $15\ \mu\text{m}$  mit einer kompletten Muskularisation versehen. Diese glatten Muskelzellen bilden vermehrt eine extrazelluläre Matrix, insbesondere Proteoglycan und Elastin. Gleichzeitig treten auch zelluläre Veränderungen der Adventitia sowie der Intima auf. Hier findet sich eine Aktivierung von Fibroblas-

ten mit Proliferationstendenz und Migration in die Gefäßwand hinein. Es kommt zu einer vermehrten Sekretion von Kollagenen des Typs I und III in der extrazellulären Matrix. Darüber hinaus scheint sich das Hämostaseprofil der Endothelzellen von der anti-koagulatorischen Dominanz zur prothrombotischen Dominanz zu verschieben.

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

- Substanzen, die eine vasokonstriktive Wirkung in Kombination mit einem mitogenen Effekt auf Gefäßwandkomponenten besitzen. Prototypen sind Endothelin, Thromboxan  $A_2$  und der plättchenaktivierende Faktor. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass in verschiedenen Modellen der chronischen pulmonalen Hypertonie durch alveoläre Hypoxie eine vermehrte Bildung dieser Substanzen auftritt.
- Mediatoren mit rein proliferativen Effekten ohne akut vasomotorischen Einfluss. Hierzu gehören neben den Wachstumsfaktoren PDGF, IGF 1, FGF und TGF- $\beta$  auch die inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und Interleukin 1. Hervorzuheben ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), für den eine hypoxieinduzierte Freisetzung aus Gefäßwandzellen nachgewiesen werden konnte.
- Substanzen mit vasodilatativen und antiproliferativen Effekten, die unter Bedingungen der Hypoxie vermindert gebildet werden. Ein Mangel an Prostazyklin, Stickstoffmonoxid und ANP, die diese Kriterien erfüllen, wurde sowohl an experimentellen Modellen der hypoxieinduzierten chronischen pulmonalen Hypertonie als auch in klinischen Studien am Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie nachgewiesen.

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

### **Pulmonale Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation durch extrapulmonale Erkrankungen**

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

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

Man spricht auch von pulmonaler Hypertonie bei primärem Atempumpversagen (s. auch ► Kap. 15.3).

### **Pulmonale Hypertonie bei chronisch-rezidivierender Lungenembolie (CTEPH, WHO-Gruppe IV)**

Die plötzliche Obliteration der Lungenstrombahnen durch thrombotisches Material kann je nach dem Ausmaß der Querschnittsverlegung zu den verschiedenen Schweregraden der Lungenembolie und einer akuten pulmonalen Hypertonie führen (s. auch ► Kap. 9.3). Die chronisch-rezidivierende Einschwemmung kleinerer Gerinnselmengen bzw. eine langsame lokale Thrombosierung an den Gefäßwänden kann dagegen zur schleichenden Entwicklung eines chronischen pulmonalen Hypertonus führen. Akute Lungenembolien hinterlassen in seltenen Fällen auch nach Überwinden der Akutphase eine anhaltende Druckerhöhung im Lungenkreislauf.

Durch das hohe fibrinolytische Potenzial der Lungen ist die Auflösung des Thromboembolus und die Desobliteration der Lungenstrombahn innerhalb von 3 Wochen die Regel. In weniger als 10% der Fälle bleiben jedoch im Langzeitverlauf thromboembolische Residuen fortbestehen. Ein nicht aufgelöster Thromboembolus wird organisiert und nach Einwanderung von Fibroblasten in die Gefäßwand inkorporiert. Zusätzlich kann eine zentrale Rekanalisation des Thromboembolus stattfinden, sodass der chronische Folgezustand pathomorphologisch ein Mischbild aus Narbensträngen, Gefäßstenosen und Verschlüssen darstellt. Schließlich kann das Restlumen durch sekundäre Thromben oder Embolien verlegt sein.

Klinisch und diagnostisch lassen sich also 2 Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie unter dem Oberbegriff der *chronischen Lungenembolie* differenzieren:

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

**Chronisch-rezidivierende Mikroembolie.** Die chronisch-rezidivierende Mikroembolie der Lunge läuft zu meist ohne die Identifizierung eines peripheren Embolusursprungs über einen Zeitraum von mehreren Jahren klinisch inapparent ab. Die Erkrankung ist selten und genaue Zahlen zur Inzidenz liegen bislang nicht vor. Als Pathomechanismus wird eine Störung der fibrinolytischen Kapazität in der Lungenstrombahn vermutet, die, aggraviert durch lokale Thrombosierungseffekte in der

Lungenstrombahn, zu einer langsamen Akkumulation von thrombotischem Material in den Segment- und Subsegmentarterien führt. Aufgrund der symmetrischen Verteilung des obstruierenden Materials gelingt der Nachweis der Embolien mit dem Lungenszintigramm häufig nicht, da keine größeren segmentalen Ausfälle vorliegen. Im Allgemeinen wird das Krankheitsbild erst beim Nachweis eines manifesten Cor pulmonale diagnostiziert. Anamnestisch erinnern sich die Patienten typischerweise nicht an klinisch manifeste Emboliesymptome.

**Chronisch-persistierende Lungenembolie.** Im Gegensatz hierzu sind bei Patienten mit chronisch-persistierender Lungenembolie (► Abb. 9.43 u. 9.44) eine oder mehrere Episoden vorangegangen, bei denen auch klinisch die Symptome einer akuten Lungenembolie nachweisbar waren.

In Unkenntnis der genauen Inzidenz wird gegenwärtig angenommen, dass abgelaufene Makroembolien der Lunge nur in 0,5–4% der Fälle zu einer chronischen Hypertonie führen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass in Amerika ungefähr 600.000 Personen im Jahr eine Lungenembolie erleiden. Ungefähr 150.000 dieser Patienten versterben, sodass 450.000 Patienten verbleiben, bei denen sich potenziell eine chronisch-persistierende Lungenembolie mit pulmonaler Hypertonie manifestieren kann. Wenn 5% dieser Patienten nicht in der Lage sind, das embolische Material ausreichend aufzulösen bzw. das pulmonale Gefäßbett zu regenerieren, errechnet sich eine geschätzte Inzidenz von ca. 22.500 Patienten pro Jahr mit dem Krankheitsbild der chronisch-persistierenden Lungenembolie.

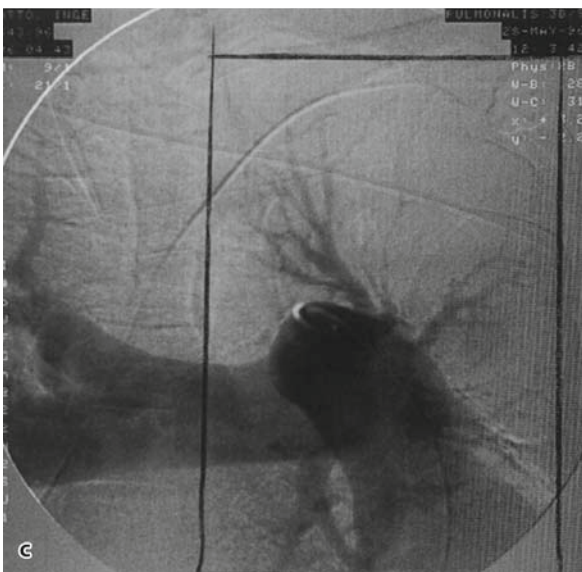
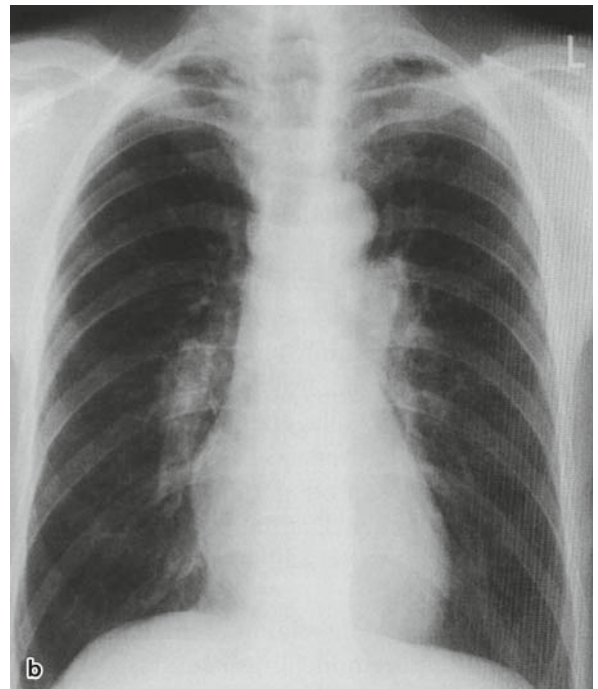
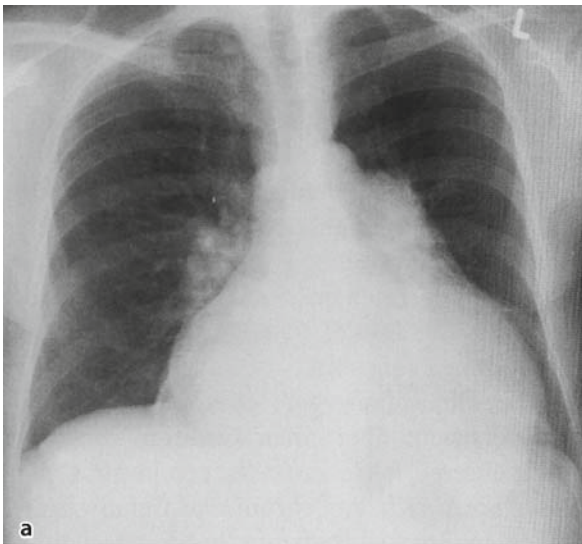
Im Gegensatz zur chronisch-rezidivierenden Mikroembolisation der Lunge sind bei der chronisch-persistierenden Lungenembolie szintigraphisch asymmetrische Perfusionsausfälle nachweisbar bei normaler Ventilation. Auch ist in vielen Fällen phlebographisch ein Streuherd in den tiefen Bein- oder Beckenvenen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

Zu Diagnostik und Therapie s. ► Kap. 9.3.

## **9.2.4 Diagnostik**

### **Einschwemmkatheter**

Goldstandard in der Diagnostik des chronischen pulmonalen Hypertonus ist der Rechtsherzkatheter. Mithilfe des sog. Swan-Ganz-Ballonkatheters können die wesentlichen Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik erfasst werden. Betont werden muss jedoch, dass die reine pulmonalarterielle Druckmessung zur Erfassung von Frühformen (latente pulmonale Hypertonie) der Erkrankung nicht ausreicht. Als Kernparameter gilt hier der Lungengefäßwiderstand, der bereits bei normalen pulmonalarteriellen Drücken erheblich von der Norm abwei-



■ **Abb. 9.43a–c.** Chronisch-rezidivierende Embolien. **a** 53-jährige Patientin mit massiver Herzverbreiterung durch eine Vergrößerung des rechten Ventrikels. Dilatation des Pulmonalarterienhauptstamms auf 4 cm und Erweiterung der zentralen Pulmonalgefäße, stark ausgeprägter Kalibersprung zur Peripherie als Ausdruck der pulmonalarteriellen Drucksteigerung, Perfusionsminderung in der Peripherie, schwächliche thorakale Aorta. **b** Die postoperative Aufnahme nach erfolgreicher Thrombenarteriektomie 6 Monate später zeigt eine Verminderung der massiven Herzverbreiterung bei noch immer relativ deutlich dilatierten zentralen Pulmonalgefäßen. Die Perfusion der Lungenperipherie hat sich beidseits verbessert. **c** Der Ausschnitt aus der präoperativen Pulmonalisangiographie zeigt die erhebliche Dilatation des Pulmonalarterienhauptstamms und der rechten Pulmonalarterie. Die Gefäße des linken Lungenoberlappens sind herausgedreht und lassen die unproportionale Verschmächtigung der Segmentarterien und die Minderperfusion der Peripherie erkennen

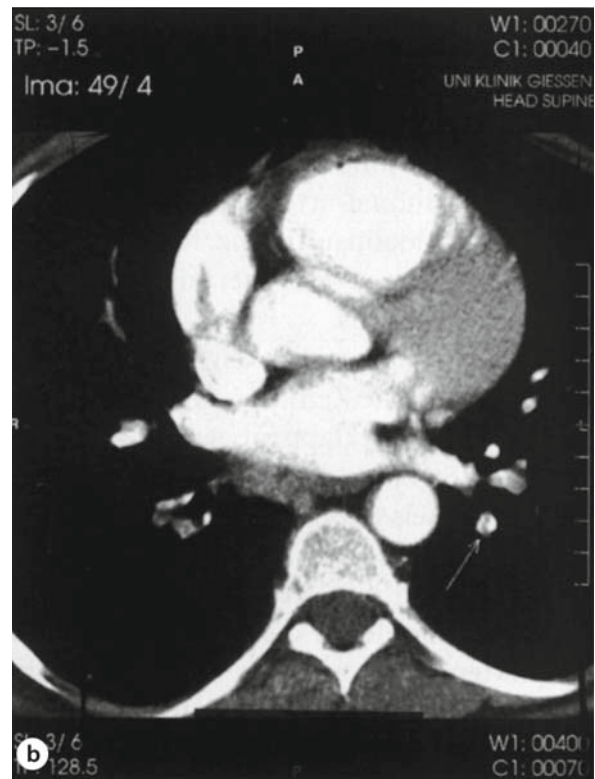
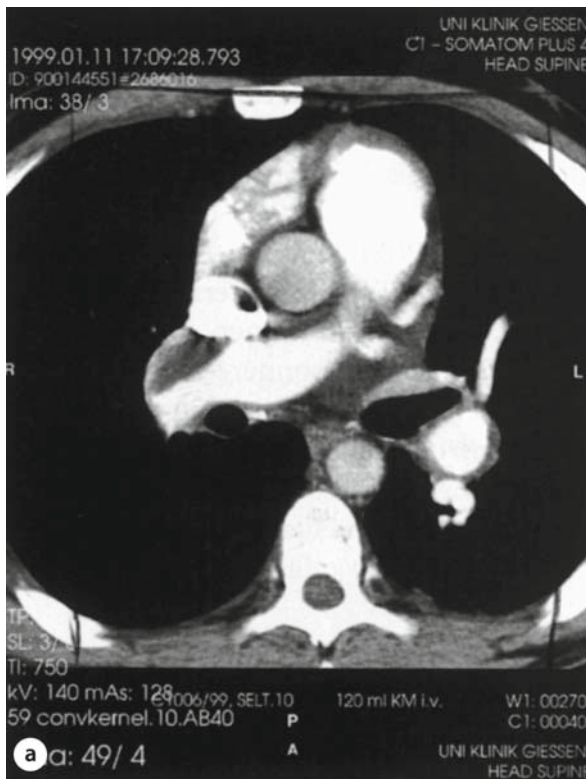
chen kann. Zur Errechnung des Lungengefäßwiderstands ist die Quantifizierung des Herzminutenvolumens erforderlich. Hierzu dient bei liegendem Rechtsherzkatheter die Thermodilutionsmethode. Darüberhinaus kann die pulmonalarterielle Druckerhöhung unter ergometrischer Belastung nachgewiesen werden.

Die Verwendung des Swan-Ganz-Katheters erlaubt zusätzlich die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP, Wedge-Druck) und damit eine Aussage über die linksventrikuläre Funktion bzw. über die Existenz eines Mitralklappenvitiums. Aufgrund der veränderten Druckverhältnisse in der rechtsventrikulären Ausflussbahn ist die richtige Positionierung des Ballonkatheters zur Wedge-Druckmessung erheblich erschwert. Es sind regelmäßig mehrere Messmanöver zur korrekten intravasalen Druckmessung notwendig. Das Risiko der

Untersuchung wird mit weniger als 1% letalen Komplikationen angegeben.

### Reversibilitätstestung

Liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie mit Abweichungen der Ruhewerte vor, sollte eine Reversibilitätstestung der Gefäßobstruktion mit einem Vasodilatator bei liegendem Rechtsherzkatheter erfolgen. Als Testvasodilatoren kommen Prostazyklin, langlebigere Prostanoiden und Stickstoffmonoxid sowie Adenosin infrage. Hierbei gilt das Ansprechen auf eine akute Vasodilatantiengabe (sog. Responderkriterien, definiert als signifikanter Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks um mindestens 10 mmHg unter einen Absolutwert von 40 mmHg bei Normalisierung des Herzminutenvolumens) während der Katheteruntersuchung als Hinweis auf die Wirksamkeit



■ **Abb. 9.44a,b.** Computertomographie der Pulmonalarterien bei einem 37-jährigen Patienten mit chronisch-persistierenden Embolien kleiner Gefäße. **a** Pulmonalarterienhauptstämme durchgängig, jedoch teilweise Wandverdickung auf 3 mm. Die Segmentgefäße des linken

Lungenunterlappens sind in dieser Ebene frei durchgängig. **b** Weiter kaudal finden sich in mehreren Gefäßaufzweigungen Thrombusreste. Eine kleine längliche Kontrastmittelaussparung in der Arterie für das posteriore Unterlappensegment ist mit einem Pfeil markiert

hochdosierter Kalziumantagonisten in der Langzeittherapie von Patienten mit PAH. Die gute Korrelation zwischen dem Ansprechen von NO und Kalziumantagonisten konnte hierbei belegt werden.

Hintergrund dieses Vorgehens ist die Tatsache, dass die direkte Testung eines Kalziumantagonisten während einer Rechtsherzkathetersitzung aufgrund des Zeitaufwands (langsame Anflutzeit, lange Halbwertszeit) und dem hohen Risiko einer akuten Dekompensation bei zu rascher Dosissteigerung aufgrund der negativ-inotropen Wirkung mittlerweile obsolet ist. Insgesamt erfüllen weniger als 5% der Patienten mit schwerer PAH diese Responderkriterien.

### Lungenfunktion

Diese Untersuchung ergibt nur in Ausnahmefällen Hinweise auf das Vorliegen einer chronischen pulmonalen Hypertonie. Bei schweren Formen der Erkrankung findet sich aufgrund der pathologischen Gefäßveränderungen eine Einschränkung der pulmonalen Diffusionskapazität. Ansonsten muss bei konstant erhöhtem Atemwegwiderstand von über 0,6 kPa/l/s und bei einem konstant erhöhten arteriellen PCO<sub>2</sub> von über 6 kPa eine sekundäre pul-

monale Hypertonie differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Generell lässt sich sagen, dass sich mithilfe der Lungenfunktionsparameter eine Lungengefäßerkrankung weder mit ausreichender Sicherheit diagnostizieren lässt, noch in ihrem Verlauf zu beurteilen ist.

### EKG

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

- eine Rechtsdrehung der Herzachse (Rechtstyp bzw. überdrehter Rechtstyp, QRS-Achse >+110°),
- eine RS-Ratio in V6 von <1,
- ein S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>-Typ,
- ein S<sub>I</sub>S<sub>II</sub>S<sub>III</sub>-Typ,
- ein P-Pulmonale (nicht obligat),
- ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock.

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

### Thoraxröntgen

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

- Dilatation und Prominenz der Pulmonalarterien,
- Aufweitung des Truncus intermedius der rechten Pulmonalarterie über einen Durchmesser von 20 mm. Hier ist insbesondere der Größenvergleich zwischen zeitlich versetzten Lungenaufnahmen zur Verlaufskontrolle geeignet,
- Kalibersprung von zentralen Lappenarterien zu stark verengten Segmentarterien,
- Rarifizierung der vaskulären Lungenperipherie.

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

### Echokardiographie

Diese Untersuchung (■ Abb. 9.39) ermöglicht neben der Erkennung einer rechtsventrikulären Hypertrophie und Dilatation auch die Abschätzung der pulmonalarteriellen Druckwerte bei begleitender Trikuspidalinsuffizienz. Nachweisbar sind:

- Vergrößerung bzw. Verbreiterung der Muskulatur des rechten Ventrikels,
- paradoxe Septumbeweglichkeit,
- abnorme systolische Zeitintervalle,
- abnormes Pulmonalklappenbewegungsmuster,
- verändertes Strömungsprofil im Ausflustrakt des rechten Ventrikels (Dopplerechokardiographie),
- verminderte Kontraktilität des rechtsventrikulären Myokards anhand der Messung der systolischen Exkursion der Trikuspidalklappenebene (TAPSE) im M-Mode.

Bei COPD-Patienten mit Verdacht auf eine chronische pulmonale Hypertonie ist die Echokardiographie von eingeschränktem Wert, da das Echofenster aufgrund des emphysebedingten hohen Luftgehalts zwischen Thoraxwand und Herzoberfläche für die Abschätzung des pulmonalen Hochdrucks zu unzuverlässig ist. Die transösophageale Echokardiographie dient im Wesentlichen zum Nachweis von Shuntvitien sowie dem möglichen Ausschluss von intracavitären Thromben.

### Laborchemische Diagnostik

An serologischen Parametern in der Diagnostik der chronischen pulmonalen Hypertonie sind die extrahierbaren Kernantigene hervorzuheben. Sie dienen der pathogenetischen Zuordnung der Lungengefäßerkrankungen zu den verschiedenen Kollagenosetypen und haben somit therapeutische und prognostische Relevanz. Weiterhin sollte die komplette serologische Diagnostik zur Erkennung zugrunde liegender viraler Infektionen (HIV, Hepatitis) als mögliche Auslöser der pulmonalen Hypertonie durchgeführt werden.

In den letzten Jahren hat sich das »brain-natriuretic peptide« (BNP, ebenso seine Vorläuferform NT-pro BNP) als Verlaufsparemeter der rechtskardialen Belastung als sinnvoller Biomarker etabliert. Da jedoch auch falsch-negative Werte vorkommen können (normale BNP-Werte bei schwerer pulmonaler Hypertonie, niedrige Sensitivität) bzw. BNP Werte auch bei linkkardialen Erkrankungen erhöht sein können (niedrige Spezifität), sollte dieser Parameter nicht zur Ausschlussdiagnostik der pulmonalen Hypertonie verwendet werden.

### Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und Pulmonalisangiographie

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

### Screeninguntersuchung

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

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

Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie werden weitere Maßnahmen wie Lungenfunktion, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie,



Pulmonalisangiographie, Einschwemmkatheteruntersuchung und Ergometrie notwendig.

### 9.2.5 Therapie

Im Vordergrund der Therapie steht neben der Vermeidung der auslösenden Faktoren einer pulmonalen Hypertonie die Senkung des pulmonalarteriellen Drucks und damit die Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast. Pathophysiologisch beruht die pulmonale Hypertonie auf einem Querschnittsverlust der Lungenstrombahn. Die unterschiedlichen auf die Vaskularisation einwirkenden Schädigungsmechanismen können dabei sowohl eine irreversible als auch eine akut oder verzögert reversible Verengung der Lungengefäße bewirken. Die potenziell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion sind Angriffspunkte der vasotropen Therapie.

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

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

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

#### Pharmakotherapie

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

- Kalziumantagonisten,
- Adenosin,
- inhalatives Stickstoffmonoxid, NO-Liberatoren,
- Prostanoiden intravenös,
- Prostanoiden inhalativ,
- Phosphodiesteraseinhibitoren,
- Endothelin-Rezeptorantagonisten
- O<sub>2</sub>-Langzeittherapie/intermittierende Selbstbeatmung.

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

#### Allgemeine Maßnahmen

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

- Diuretika,
- Antikoagulanzen,
- Digoxin (nicht als Inotropikum, sondern zur Frequenzökonomisierung bei Vorhoffibrillationen).

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

Zu den Grundprinzipien der Behandlung gehört bei diesen Patienten deshalb:

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

#### Operative Therapie

Im Terminalstadium der Erkrankung kann eine Druckentlastung des rechten Ventrikels durch eine *atriale Septostomie* erfolgen, die auch als Überbrückungsmaßnahme bis zur *Lungentransplantation* möglich ist. Letztere gilt als Ultima ratio in der Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie mit immer noch hoher Frühsterblichkeit. Als weitere Behandlungsmöglichkeit besteht bei Patienten mit chronisch-rezidivierender bzw. mit chronisch-persistierender Lungembolie die chirurgisch desobliterierende Therapie der pulmonalen Endarterektomie (PEA), die aber wegen der Komplexität und des hohen perioperativen Risikos (3–20%) nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte.

#### Vasotrope Therapie

Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden (Tab. 9.8). Die besten Ergebnisse wurden bisher bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie erzielt.

Die Ergebnisse bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie sind in aller Regel von moderaterem Ausmaß, obgleich auch dramatische Therapieeffekte in Einzelfällen berichtet wurden.

### Orale Kalziumantagonisten

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

Die meisten Untersuchungen liegen mit Nifedipin in einer Einzeldosis von 10–30 mg vor. Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie können Kalziumantagonisten jedoch neben den erwünschten Wirkungen auf den Gefäßwiderstand negative Auswirkungen auf die Ventilations-Perfusions-Verteilung und somit auf die arterielle Oxygenierung ausüben. Langzeitstudien mit Nifedipin über 12–18 Monate konnten weder eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik noch des Überlebens von COPD-Patienten dokumentieren. Zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungengerüsterkrankungen liegen ebenfalls keine Untersuchungen vor, die den Einsatz von Kalziumantagonisten in der Langzeitanwendung rechtfertigen.

Bei der iPAH konnte nachgewiesen werden, dass relativ hohe Dosierungen von Kalziumkanalblockern notwendig sind, um einen signifikanten Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstands und eine Abnahme des pulmonalarteriellen Drucks zu erreichen. Bei ca. 5–10% der Patienten konnte in Studien zur Therapie der iPAH mit Nifedipin bzw. Diltiazem der pulmonalarterielle Druck und der pulmonal-vaskuläre Widerstand wesentlich ge-

senkt werden (Responder). Ein verwendetes Therapieprotokoll begann mit einer oralen Gabe von 20 mg Nifedipin bzw. 60 mg Diltiazem, woraufhin die Dosierung stündlich gesteigert wurde. In einigen Fällen war bis zum Nachweis eines positiven hämodynamischen Effekts eine Tagesdosis von Nifedipin um 250 mg und von Diltiazem um 800 mg notwendig.

Als Responder werden aktuell jedoch nur jene Patienten definiert, bei denen der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) während der pharmakologischen Testung mit einer kurzwirksamen Testsubstanz (z. B. inhalatives NO, Prostazyklin i.v. etc.) um mindestens 10 mmHg unter einen Absolutwert von 40 mmHg gesenkt werden kann, bei einer Normalisierung des Herzminutenvolumen. Für diese Untergruppe wurden eine Lebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert, wenn die Medikation in Form von 3–4 oralen Gaben täglich fortgesetzt wurde. Bei Non-Respondern kann es unter Kalziumantagonistentherapie zu schweren Nebenwirkungen wie einer systemischen Hypotension und einem Abfall des Herzzeitvolumens aufgrund der negativ-inotropen Effekte der Kalziumantagonisten kommen.

**Resümee.** Zusammenfassend ergibt sich nur noch eine Indikation für die Anwendung von Kalziumantagonisten in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie:

- bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (in wenigen Ausnahmefällen auch anderen Formen der PAH) in Form einer Langzeitbehandlung nach initialer Testung der pulmonalen Vasoreagibilität (Responderkriterien beachten!).

Tab. 9.8. Dosierung, Applikationsmodus und Halbwertszeit der häufig eingesetzten Vasodilatoren

Substanz	Modus	Dosisbereich	Halbwertszeit
Prostazyklin	Intravenös	2–20 ng/kg/min (Dauerinfusion) <sup>a</sup>	3–5 min
	Inhalativ (Reversibilitätstestung)	5–50 ng/kg/min	
Iloprost	Intravenös	1–3 ng/kg/min (Dauerinfusion)	15–30 min
	Inhalativ	50–150 µg/Tag, verteilt auf 6–9 Einzeldosen	
Sildenafil	Oral	60–240 mg/Tag	2–4 h
Bosentan	Oral	250 mg/Tag	4–6 h
Sitaxentan	Oral	100 mg/Tag	ca. 10 h
NO	Inhalativ (Reversibilitätstestung)	5–40 ppm	5–15 s
Adenosin	Intravenös (Reversibilitätstestung)	50–200 µg/kg/min	5–10 s
Nifedipin	Oral	30–240 mg/Tag	2–5 h
Diltiazem	Oral	120–900 mg/Tag	2–4,5 h

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

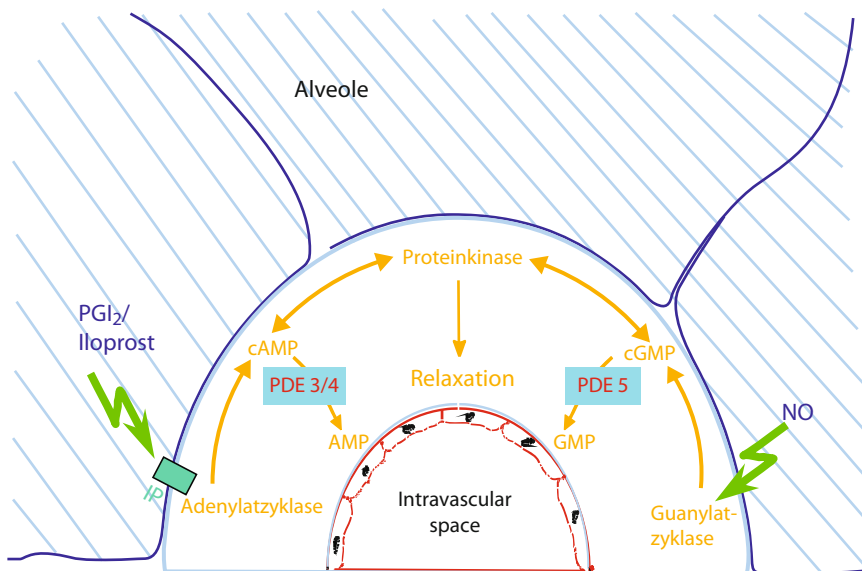
## Inhalatives Stickstoffmonoxid

**Wirkungsmechanismus.** NO wird überwiegend in Endothelzellen gebildet und ist ein potenter pulmonaler Vasodilatator sowie ein Inhibitor der glatten Muskelzellproliferation und der Plättchenaggregation. Unter der Vorstellung, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine Störung der endothelialen NO-Synthese vorliegt, wurde der therapeutische Effekt einer exogenen NO-Substitution überprüft. NO wird dabei üblicherweise als Gas dem Inhalationsgemisch zugesetzt und führt nach Erreichen der Alveole und Diffusion in die präkapillären Arteriolen zu einer Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase in den glatten Muskelzellen (■ Abb. 9.45). Der Effekt der induzierten Vasodilatation bleibt dabei auf die Lunge beschränkt, da nach Eintritt des Moleküls in das Gefäßlumen eine sofortige Inaktivierung des Vasodilatators durch Bindung an das Hämoglobin erfolgt. NO erreicht bevorzugt die gut ventilerten Areale der Lunge und hat so über den vasodilatativen Effekt hinaus einen verbessernden Einfluss auf die arterielle Oxygenierung durch eine günstige Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Verteilung. Inhalatives Stickstoffmonoxid hat offensichtlich keinen Effekt in der normalen pulmonalen Zirkulation, kann aber den pulmonal-vaskulären Widerstand bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie senken,

wenn eine Teilkomponente der Gefäßobstruktion auf einer reversiblen Tonuszunahme der glatten Gefäßmuskulatur beruht.

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

- Kurzzeitanwendung zur hämodynamischen Rekompensation bei akuter pulmonaler Hypertonie oder akuten schweren Störungen der Ventilations-Perfusions-Verteilung (ARDS, akute Lungenembolie, Pneumonie),
- Kurzzeitanwendungen zur Überwindung einer akuten pulmonal-hypertensiven Krise bei vorbestehender chronischer pulmonaler Hypertonie,
- persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen,
- Schnelltest der pulmonalen Gefäßreagibilität (Responderkriterien: Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) um mindestens 10 mmHg unter einen Absolutwert von 40 mmHg bei Normalisierung des Herzminutenvolumens),
- Langzeitsufflation zur Dauerbehandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie (Perspektive umstritten).



■ **Abb. 9.45.** Wirkmechanismus der inhalativen Vasodilatoren an den präkapillären Widerstandsgefäßen der Lunge. Vorteil des inhalativen Zugangs ist die bevorzugte Anreicherung der Vasodilatoren in den gut belüfteten Alveolarbezirken. Die Abnahme des pulmonal-vaskulären Widerstands ist so mit einer Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verteilung verbunden (Verbesserung des Gasaustauschs durch selektive Vasodilatation). Vermittelt wird der relaxierende Effekt in der glatten Gefäßmuskulatur über die »second messenger« cAMP (PGI<sub>2</sub>/Iloprost) und cGMP (NO). Diese wiederum

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

**Risiken und Nebenwirkungen.** Insbesondere die Daueranwendung von inhalativem NO muss aufgrund der folgenden erheblichen Nachteile als Therapieform infrage gestellt werden:

- toxische Produkte (NO<sub>2</sub>, Peroxynitrit)
- alveoläre Immunsuppression,
- Methämoglobinbildung/Neurotoxizität,
- Reboundphänomen,
- submaximale Vasodilatation im Vergleich zu Prostazyklin,
- technische Schwierigkeiten der Daueranwendung.

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

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

### Intravenöse Prostazyklintherapie

**Eigenschaften.** Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) ist ein Metabolit der Arachidonsäure mit ausgeprägter vasodilatativer Wirksamkeit auch in der Lungenstrombahn. Es hat eine kurze Halbwertszeit, wird aber im Gegensatz zu NO im Plasma erst nach 2–3 min inaktiviert, sodass mehrere Passagen der Lungenstrombahn möglich sind. Ebenso wie das NO ist es ein Inhibitor der Plättchenaggregation und der Leukozytenadhärenz an den Gefäßwänden. Eine deutliche Verminderung der endothelialen Prostazyklinsynthese wurde von verschiedenen Autoren im Lungengewebe von Patienten mit primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie und anderen pulmonalen Hypertonieformen beobachtet.

Der Mangel an Prostazyklin wurde daraufhin zu einem pathogenetischen Faktor der chronischen pulmonalen Hypertonie deklariert. Die Substitution des Mangelfaktors durch exogen synthetisches Prostazyklin war daher eine naheliegende therapeutische Option.

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

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

**Nachteil.** Als wesentlicher Nachteil der intravenösen Prostazyklintherapie muss angesichts der hohen Kosten des Präparats die Notwendigkeit einer Dosissteigerung zur Wirkungserhaltung in der Langzeittherapie angesehen werden. Eine über Jahre sich entwickelnde Tachyphylaxie macht in Extremfällen eine Erhöhung der Infusionsdosis von initial 2–5 ng/kg/min auf 100 ng/kg/min erforderlich, um den positiven hämodynamischen Effekt aufrechtzuerhalten. Nach 1 Jahr Behandlungsdauer liegt die durchschnittliche Infusionsmenge bei 20–40 ng/kg/min. Darüberhinaus stellen systemische Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Knochenschmerzen, Durchfall) und septische Komplikationen wesentliche Probleme der intravenösen PGI<sub>2</sub>-Therapie dar.

**Resümee.** Zusammenfassend hat die intravenöse Prostazyklintherapie ihren Stellenwert bislang im Wesentlichen

in der Behandlung der PAH. Bei dieser Unterform der chronischen pulmonalen Hypertonie konnte allerdings ein klarer therapeutischer Benefit sowohl im Hinblick auf die Lebensqualität als auch auf die Überlebensdauer belegt werden. Nachteile der intravenösen Prostazyklintherapie sind die Gefahr von Funktionsstörungen des Applikationssystems (Pumpe, Katheter, Port) bzw. das deutliche Risiko einer Katheterinfektion, die hohen Kosten und die langsame Tachyphylaxie. Neue Alternativen stellen die Infusionstherapien mit den langwirksamen Prostazyklinanaloga Treprostinil oder Iloprost dar.

### Iloprost- und Treprostinilinfusion

Iloprost, ein stabiles Analogon des Prostazyklins, verfügt bei gleicher Wirksamkeit über eine verlängerte Halbwertszeit gegenüber dem Prostazyklin. Bisher liegen nur wenige Studien zur intravenösen Applikation dieses Pharmakons vor. Die bisherigen Ergebnisse in kleinen Patientenkollektiven mit iPAH dokumentieren jedoch einen positiven Effekt auf das Herzzeitvolumen und den pulmonalen vaskulären Widerstand.

Iloprost wurde ursprünglich zur intravenösen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. Die Anwendung wurde in mehreren Studien auf Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung bei Sklerodermie ausgedehnt. Hierbei wurde initial ein Therapieprotokoll angesetzt, bei dem intravenös Iloprost über ein Infusionsintervall von täglich 6–8 h an 6 aufeinander folgenden Tagen in einer Dosierung bis zu 2 ng/kg/min je nach Blutdrucktoleranz infundiert wurde. Dabei wurde für das Sklerodermieunterkollektiv mit erhöhten pulmonalarteriellen Drücken ein positiver Effekt auch auf den pulmonalarteriellen Druck bestätigt.

**Resümee.** Zusammenfassend kann die intravenöse Iloprostinfusion nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen auch in Abwesenheit kontrollierter Zulassungsstudien als adäquate Alternative zur intravenösen Prostazyklintherapie angesehen werden. Vorteile dieser Substanz liegen in der besseren chemischen Stabilität (Verdünnung in physiologischer Kochsalzlösung möglich) und der längeren Halbwertszeit (geringere Gefahr des pulmonalhypertensiven Rebounds bei akzidenteller Unterbrechung der Infusion). Ähnliche Vorteile werden auch für die intravenöse Therapie des Lungenhochdrucks mit Treprostinil berichtet, das eine noch längere Halbwertszeit im Vergleich zu Iloprost besitzt und mittlerweile in Frankreich auch eine Zulassung für die Therapie der iPAH erhalten hat.

### Subkutanes Treprostinil

Um katheterassoziierte Komplikationen zu vermeiden, wurde die subkutane Anwendung des haltbaren Prostazyklinanalogs Treprostinil entwickelt. Nach 3 Monaten

der Behandlung in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigten sich signifikante Verbesserungen bezüglich der körperlichen Belastbarkeit, der Anwendungsdauer, des Dyspnoeindex, der Symptome der PAH sowie der Hämodynamik. Bei ca. 85% der Patienten wurde jedoch als spezifische Nebenwirkung lokaler Schmerz an der Injektionsstelle beobachtet, weshalb in manchen Fällen eine optimale Dosissteigerung verhindert wurde. Subkutanes Treprostinil ist in den USA, Kanada und Australien zur Behandlung der PAH (NYHA-Klasse II–IV) und in Frankreich für iPAH (NYHA-Klasse III) zugelassen.

### Inhalative Applikation von Prostanoiden

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

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

Auch die Anwendung einer oral applizierbaren stabilen und resorbierbaren Form eines Prostanoidderivats würde die nachteiligen Effekte auf den Gasaustausch und den systemischen Widerstand bestehen lassen. Die inhalative Applikation von vasodilatativen Prostanoiden vereinigt in sich das pharmakologische Wirkprofil von Prostazyklin mit der pulmonalen Selektivität von eingeatmetem Stickstoffmonoxid (■ Abb.9.45). Dieses Anwendungsprinzip stellt somit einen deutlichen Fortschritt für die Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie mit Prostanoiden dar.

Die Inhalation von Prostazyklin wurde erstmals 1993 beim akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) eingesetzt. Später wurden die Erfahrungen auf die schwere beatmungspflichtige Pneumonie übertragen. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf Ventilations-Perfusions-Verteilung,  $S_aO_2$ , Herzzeitvolumen und die pulmonalen Widerstandsverhältnisse beim ARDS und den Pneumonieformen mit erhöhten pulmonalarteriellen Drücken. Im Gegensatz zum Stickstoffmonoxid kam es

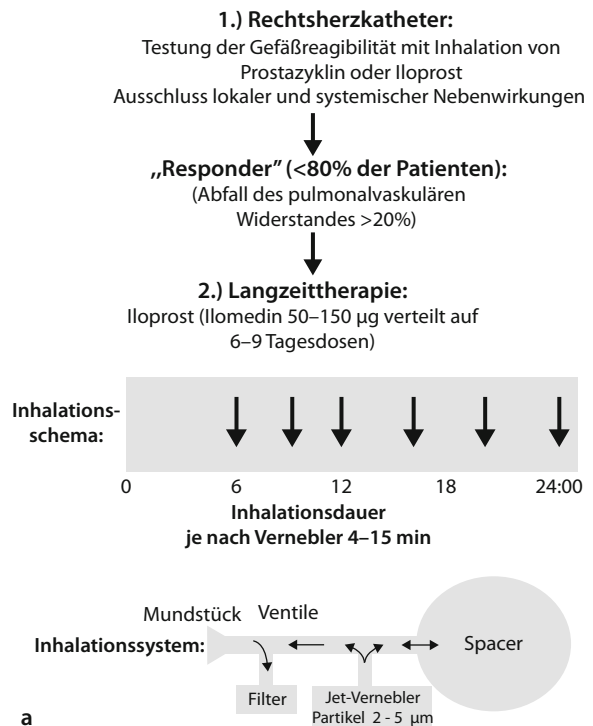
nach Absetzen der Therapie nicht zu unerwünschten *Reboundphänomenen* und der Effekt ließ sich auch nach Unterbrechung der Inhalation jederzeit reproduzieren. Die hämodynamischen Effekte waren allerdings unmittelbar nach Absetzen der Inhalationsbehandlung innerhalb von wenigen Minuten reversibel. Daher ist die Wirkung des Prostazyklins ausschließlich auf das Inhalationsintervall beschränkt und kommt somit nur für beatmungspflichtige Patienten klinisch in Betracht.

Erst der Einsatz des stabilen Prostazyklinanalogons Iloprost (Iloprost) ermöglichte durch die lange Halbwertszeit erstmals eine intermittierende ambulante Behandlung auch der chronischen pulmonalen Hypertonie. Die Partikelgröße des inhalierten Aerosols ist dabei ein wichtiger Faktor, der die Effektivität der Therapie bestimmt (s. auch ► Kap. 15.2).

Initiale klinische Erfahrungen mit inhaliertem Iloprost zeigten, dass es im Vergleich mit intravenösem Prostazyklin eine identische Effektivität im Hinblick auf die Reduktion des pulmonal-vaskulären Widerstands hat. Die drucksenkende Wirkung in der Pulmonalarterie ist sogar bei Iloprost ausgeprägter. Gleichzeitig hat das inhalative Iloprost keinen signifikanten systemischen Nebeneffekt und beeinträchtigt den Gasaustausch nicht, im Gegensatz zum intravenösen Prostazyklin. Die erste Studie zur inhalativen Applikation von Iloprost wurde bei Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie durchgeführt. Dabei wurde das in ■ Abb. 9.46 schematisierte Therapieprotokoll angewendet.

**Indikation und Vorteile der inhalativen Iloprosttherapie.** Der Effekt der Iloprostinhalation auf die hämodynamischen Kernparameter ist in ■ Abb. 9.47 dargestellt. Die Behandlung auch der initialen Non-Responder hat sich aufgrund der positiven Langzeiteffekte inzwischen als sinnvoll erwiesen. Definitiv bestätigt wurde die Wirksamkeit dieses einzigartigen Ansatzes durch eine zulassungsrelevante, plazebokontrollierte Phase-III-Studie. Hier wurde der Einfluss einer chronischen inhalativen Iloprosttherapie bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie untersucht (AIR Studie). Im Wesentlichen konnte die Phase-III-Studie hierbei die früheren positiven Erfahrungen bestätigen. In der mit Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse im Vergleich zur Plazebo-behandelten Gruppe. Zudem wurde das »komplikationsfreie Überleben« (»event-free survival«) signifikant verbessert.

Zusammenfassend hat sich das inhalative Iloprost als ausgezeichnete Maßnahme für eine selektive pulmonale Vasodilatation mit einem verminderten Risiko von systemischen Nebenwirkungen erwiesen. Aufgrund der günstigen Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Verteilung in der Lunge profitieren insbesondere auch Patienten



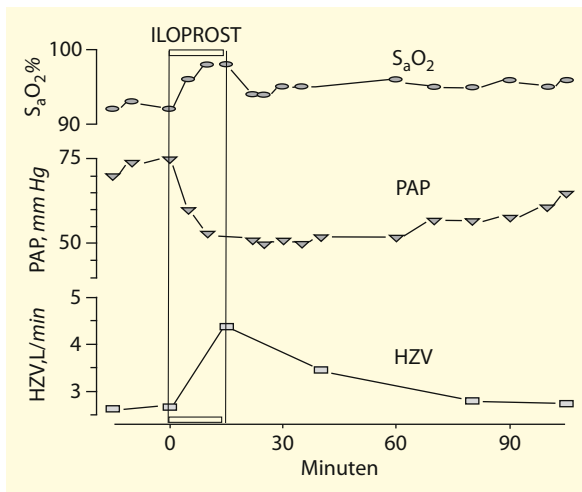
a



b

■ **Abb. 9.46.** a Protokoll zur Anwendung von Iloprost bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH). Nach Testung der Gefäßreagibilität durch inhalativen Einsatz von Prostazyklin erfolgt die Einstellung der Langzeittherapie mit Iloprost. Nach dem vorliegenden Schema erfolgen jeweils 6 inhalative Applikationen über den Tag verteilt. Die einzelnen Inhalationsintervalle dauern ca. 15 min. b Patient mit iPAH während der inhalativen Anwendung von Iloprost. Die Handhabung des leicht zerlegbaren und transportablen Applikationssystems wird während eines mehrtägigen stationären Aufenthalts erlernt. Eine Nasenklammer gewährleistet die Eingrenzung des Gasflusses über das Mundstück bzw. die Ventile des Applikationssystems

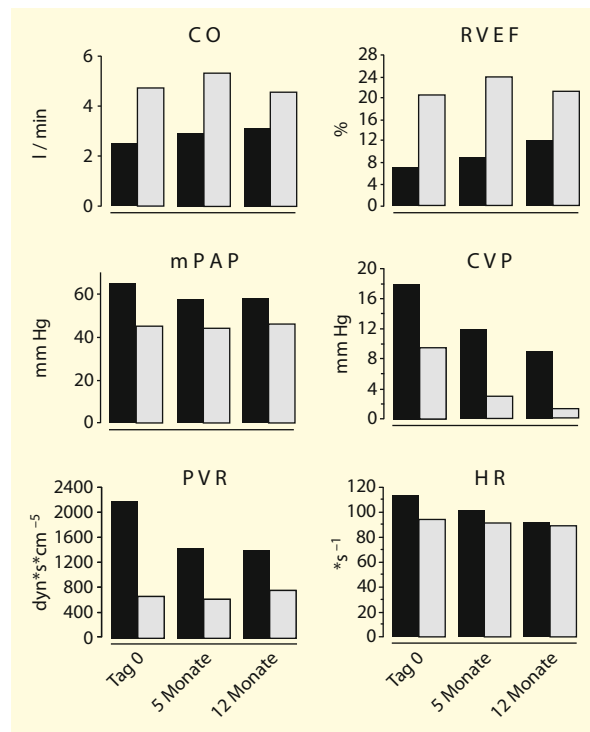
mit einer präexistenten Gasaustauschstörung, etwa bei begleitenden Fibrosen. Neben der Langzeitanwendung in stabilen Krankheitsphasen der chronischen pulmonalen Hypertonie ist die Inhalation von Iloprost deshalb auch gerade in Situationen einer infektabedingten akuten pulmonalhypertensiven Krise bei diesen Patientenkollektiven zur Überwindung der Dekompensationsphase



■ **Abb. 9.47.** Effekt der Iloprostinhalation auf die klinischen Kernparameter: Sättigung ( $S_aO_2$ ), pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) bei Patienten mit iPAH. Die Aufzeichnung der Parameter beginnt links mit der Basislinie. Zum Zeitpunkt 0 beginnt ein 15-minütiges Iloprostinhalationsintervall. Dieses ist unmittelbar begleitet von einem drastischen Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks bei gleichzeitigem Anstieg der arteriellen Sättigung als Ausdruck einer Besserung des Gasaustauschs und einem Anstieg des Herzminutenvolumens als Ausdruck der besseren linksventrikulären Füllung. Nach Abbrechen des Inhalationsmanövers zum Zeitpunkt 15 min bilden sich die Effekte im Verlauf der nächsten 1–2 h allmählich zurück

geeignet (■ Tab. 9.9). Die inhalative Therapie ist gegenüber der intravenösen Therapieform auch die kostengünstigere Variante und hat deshalb die bessere Perspektive in der Anwendung an größeren Patientenkollektiven. Im Gegensatz zur inhalativen NO-Therapie ist die alveoläre Deposition von Iloprost nach Wirkungsabfall nicht von einem komplikationsträchtigen Reboundeffekt gefolgt. Nach den ersten Langzeiterfahrungen zeichnet sich darüber hinaus ab, dass der Effekt der inhalativen Prostaglandinapplikation auch nach einer Behandlungsdauer von über 1 Jahr gut reproduzierbar ist, ohne dass eine Dosissteigerung notwendig wird (■ Abb. 9.48). Dies ist als weiterer Vorteil gegenüber der intravenösen  $PGI_2$ -Dauertherapie hervorzuheben, bei der in den meisten Fällen im Langzeitverlauf eine Dosissteigerung erforderlich ist.

**Nebenwirkungen der Prostanoidtherapie.** Nebenwirkungen sowohl der systemischen als auch (seltener) der inhalativen Prostanoidapplikation können sein: Kieferschmerzen, Zephalgien, Arthralgien, Hauterytheme und Diarrhöen. In den seltenen Fällen der chronischen pulmonalen Hypertonie, bei denen eine postkapilläre Gefäßokklusion vorliegt (»veno-occlusive disease«), kann sowohl die Infusion als auch die Inhalation von Prostazyklin bzw. Iloprost zu einem akuten Lungenödem führen. Dieses Phänomen beruht auf einer Zunahme des kapillären



■ **Abb. 9.48.** Dokumentation der Reproduzierbarkeit des Iloprosttherapieeffekts auf die hämodynamischen Kernparameter im Langzeitverlauf. Dargestellt ist der Effekt einer 10-minütigen Iloprostinhalation (inhalierete Dosis 5  $\mu$ g) auf »cardiac output« (CO), die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF), den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), den zentralvenösen Druck (CVP), den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) und die Herzfrequenz (HR). Gemessen wurde jeweils vor Beginn der Inhalation (schwarze Balken). Diesem Basiswert wurde jeweils der Wert zugeordnet, der 10 min nach erfolgter Iloprostinhalation mithilfe des Rechtsherzkatheters erfasst wurde. Man erkennt deutlich den hoch signifikanten Abfall des PVR, wobei der mittlere pulmonalarterielle Druck aufgrund der gleichzeitig deutlichen Steigerung des Herzzeitvolumens (CO) weniger deutlich abfällt. In Übereinstimmung mit der deutlichen Zunahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion kommt es zu einem deutlichen Abfall des zentralvenösen Drucks, ohne dass sich die Herzfrequenz ändert. Diese positiven Effekte lassen sich bei dem gezeigten repräsentativen Patienten sowohl 5 Monate als auch 12 Monate nach Beginn der Inhalationslangzeitbehandlung reproduzieren

Perfusionsdrucks durch die Antagonisierung der präkapillären Vasokonstriktion bei gleichzeitigem Fortbestehen der fixierten postkapillären Gefäßquerschnittsverlegung. Diese Komplikation wird bei den Formen der präkapillären pulmonalen Hypertonie nicht beobachtet.

### Adenosin

Über die Okkupation der in der Lungenstrombahn vorhandenen Adenosinrezeptoren bewirkt das Adenosin bei intravenöser Applikation eine starke und nicht selektive Vasodilatation ohne negativ-inotrope Effekte auf das Herz. Durch seine extrem kurze Halbwertszeit kommt es zu einem prompten Wirkungseintritt. Aufgrund seiner guten

**Tab. 9.9.** Effekt von inhaliertem Iloprost vor und nach einem 12-wöchigen Therapieintervall nach akuter pulmonal-hypertensiver Krise bei einer 32-jährigen Patientin mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie. Diese Patientin stellt eine extrem gute »Responderin« dar

Iloprostinhalation	Vor Therapiebeginn		Nach 12 Therapiewochen	
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
Dosis (µg)		13,5		13,5
mPAP (mmHg)	66	33	56	22
PVR (dyn×s×cm <sup>-5</sup> )	2444	657	1449	289
RVEF (%)	5	18	17	27
CVP (mmHg)	19	10	3	0
CO (l/min)	1,89	3,35	2,87	4,98
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	83	54	61	55
PVR/SVR	1,008	0,372	0,675	0,234
6-Minuten-Gehstrecke (m)	nicht durchführbar	nicht durchführbar	380	426

mPAP pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR pulmonal-vaskulärer Widerstand, RVEF rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, CVP zentralvenöser Druck, CO »cardiac output«, SVR systemisch-vaskulärer Widerstand

Steuerbarkeit wird es zur Testung der Reaktivität der Pulmonalgefäße vor allem in den USA eingesetzt und hat dort die risikoreichere Testung mit Kalziumantagonisten abgelöst. In der Langzeittherapie spielt diese Substanz trotz der geringeren Kosten aufgrund der deutlichen Überlegenheit der vasodilatativen Prostanoiden keine Rolle.

#### »Angiotensin converting enzyme«-Inhibitoren

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

#### Phosphodiesteraseinhibitoren

Phosphodiesterasen katalysieren den Abbau der »second messenger« cAMP und cGMP in den glatten Muskelzellen und limitieren daher den gefäßerweiternden Effekt der rezeptoroperierten Vasodilatoren in verschiedenen Strombahnen (Abb. 9.45). Eine Inhibition dieser Enzyme führt zu einem zytoplasmatischen Anstieg der cAMP- bzw.

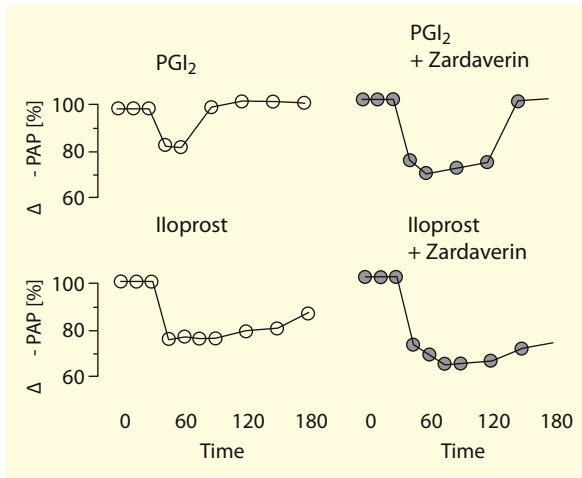
cGMP-Spiegel mit dem Resultat einer Vasodilatation. Weiterhin wird die Sekretion von inflammatorischen Mediatoren in aktivierten Entzündungszellen gehemmt.

Inzwischen sind 11 Isoenzymfamilien der Phosphodiesterasen mit jeweils verschiedenen Untertypen identifiziert, wobei in der pulmonalen Zirkulation die Phosphodiesterase-5 in hoher Konzentration und Aktivität gefunden wird. Neueste Untersuchungen zeigen in den proliferierenden präkapillären Widerstandsgefäßen von Patienten mit PAH auch hohe Expression der Phosphodiesterase-1. Ziel der genauen Analyse der Isoenzymverteilung ist es, einen Phosphodiesteraseinhibitor mit optimaler pulmonaler Selektivität bei minimalen systemischen Nebenwirkungen zu entwickeln.

Experimentell konnte durch eine Hemmung der Phosphodiesteraseisoenzyme 3, 4 und 5 der positive Effekt auf den pulmonal-vaskulären Widerstand an verschiedenen Modellen der pulmonalen Hypertonie bereits genutzt werden. An einem Modell der pulmonalen Hypertonie konnte insbesondere belegt werden, dass der Einsatz eines dualselektiven PDE-Inhibitors der Klassen 3 und 4 (Zardaverin) zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung und -verlängerung des Effekts von inhalativem Prostazyklin und Iloprost führte (Abb. 9.49).

Die klinische Anwendbarkeit der neuen Phosphodiesteraseinhibitoren scheidet bislang an den erheblichen neurologischen und gastrointestinalen sowie kardiotropen Nebenwirkungen. Bislang stehen somit zur klinischen Anwendung nur Phosphodiesteraseinhibitoren zur Verfügung, die weder eine pulmonale Selektivität noch eine Spezifität für bestimmte Isoenzyme besitzen (Pento-





■ **Abb. 9.49.** Amplifikation des Therapieeffekts inhalativer Vasodilanzien durch Kombination mit selektiven PDE-Inhibitoren. An einem experimentellen Modell der pulmonalen Hypertonie wurde der Effekt von vasodilatativen Prostanoiden (Prostazyklin und Iloprost) auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck in Gegenwart und Abwesenheit eines PDE-3,4-spezifischen Phosphodiesteraseinhibitors (Zardaverin) untersucht. Das inhalative Iloprost ist sowohl stärker als auch länger wirksam als das Prostazyklin. Bei gleichzeitiger Inhibition des Second-messenger-Katabolismus durch Zardaverin kommt es zu einer weiteren Verstärkung und Verlängerung der pulmonal-vaskulären Widerstandssenkung

xifyllin, Enoxymon, Dipyridamol, Theophyllin). Interessanterweise wird eine solche Selektivität nach ersten Anwendungen für den PDE-5-Inhibitor Sildenafil vermutet.

**Sildenafil.** Die Effekte von Sildenafil bei Patienten mit PAH wurden zunächst in einer Reihe offener Interventionsstudien und in zahlreichen Fallberichten dokumentiert, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser oral applizierten Substanz bei verschiedenen Formen der PAH gezeigt wurde. Es zeigte sich, dass Sildenafil konzentrationsabhängig zu einer Abnahme des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstands (PVR) führt und dass der vasodilatative Effekt weitgehend auf die pulmonale Zirkulation beschränkt ist.

Beispielhaft sei hier eine Studie erwähnt, in der Patienten mit PAH im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung entweder inhalatives NO, intravenöses Iloprost oder eine Tablette Sildenafil (50 mg) erhielten. Sildenafil führte zu einer ausgeprägteren Senkung des PVR als inhalatives NO und der Effekt hielt länger an als die Senkung des PVR durch Iloprost. Die Studie zeigte zudem die pulmonale Selektivität des PDE-5-Inhibitors. So wurde das Verhältnis von PVR und systemischem vaskulärem Widerstand (SVR) durch Sildenafil ähnlich wie durch inhalatives NO, den Prototyp eines pulmonal selektiven Vasodilators, gesenkt, während intravenöses Prostazyklin sich auch auf die systemische Zirkulation auswirkte

und keine Selektivität erkennen ließ. Die Effekte von Sildenafil auf die pulmonale Hämodynamik hatten auch eine Verbesserung der Oxygenierung zur Folge.

Die zahlreichen Hinweise auf die Wirksamkeit von Sildenafil bei PAH führten zur Initiierung einer großen, plazebokontrollierten Phase-III-Studie (*Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension; SUPER-1*). In diese Studie wurden 278 Patienten mit symptomatischer PAH (Stadium NYHA II–IV) eingeschlossen und für 12 Wochen mit Sildenafil (3-mal täglich 20, 40 oder 80 mg) oder Plazebo therapiert. In der Sildenafilgruppe zeigte sich im Vergleich zu Plazebo eine deutliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der klinischen Symptomatik und der hämodynamischen Parameter. Sildenafil führte in allen untersuchten Dosierungen zu einer signifikanten Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke (primärer Endpunkt), mit einem Trend zu verstärkter Wirksamkeit in der höchsten Dosierung.

Auch die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte eine ausgeprägte Wirksamkeit von Sildenafil gegenüber Plazebo. So zeigte sich jeweils dosisabhängig eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und der klinischen Symptomatik. Während der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) in der Plazebogruppe leicht anstieg, war die Senkung des PVR unter Sildenafil in der 80-mg-Gruppe ( $310 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^5$ ) signifikant ausgeprägter als in der 20- und 40-mg-Gruppe ( $171$  bzw.  $192 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^5$ ). Ebenso ließ sich unter der Therapie mit Sildenafil in Abhängigkeit von der applizierten Dosis eine Verbesserung der funktionellen Klasse der Patienten beobachten.

Aufgrund der Ergebnisse der SUPER-1-Studie wurde Sildenafil Ende 2005 von der amerikanischen (FDA) und der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Therapie der PAH zugelassen. Da sich hinsichtlich der Beeinflussung des primären Endpunkts (6-Minuten-Gehstrecke) kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Dosierungen (3-mal 20, 40 oder 80 mg/Tag) zeigte, erfolgte die Zulassung nur für die Therapie mit 3-mal 20 mg/Tag. Experten sind sich jedoch aufgrund klinischer Erfahrungen weitgehend einig, dass in Einzelfällen höhere Dosierungen notwendig sein können. Dies spiegelt sich auch in der dosisabhängigen Beeinflussung der hämodynamischen Parameter und der klinischen Symptomatik wider.

### Endothelinrezeptorantagonisten (ERA)

Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor. Es vermittelt seine Signale über 2 Rezeptoren, den Endothelinrezeptor A ( $ET_A$ ) und  $ET_B$ . Beide werden an glatten Muskelzellen und Endothelzellen exprimiert. Da die Endothelinbindung an  $ET_B$  bezüglich des vaskulären Remodellingprozesses als förderlich beschrieben wurde, könnte eine selektive Inhibition von  $ET_A$  gegenüber der nichtselektiven Inhibition beider Rezeptoren von Vorteil sein.

**Bosentan.** Der nicht selektive Endothelinrezeptorantagonist Bosentan wurde in 2 randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien an iPAH- oder PAH-Patienten mit kollagen-vaskulärer Erkrankung untersucht (Bosentan Randomized Trials of Endothelin Receptor Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension; BREATHE-1-Studie). An der multizentrischen, plazebo-kontrollierten Studie nahmen 213 Patienten teil, die entweder 2-mal täglich 125 oder 250 mg Bosentan oral oder Plazebo erhielten und insgesamt 28 Wochen lang beobachtet wurden. Etwa 70% der Patienten litten an idiopathischer/familiärer pulmonaler arterieller Hypertonie (iPAH), etwa 20% an einer pulmonaler arteriellen Hypertonie infolge einer Sklerodermie. Die Auswertung am Ende der 16-wöchigen Therapie zeigte eine signifikante Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke (=primärer Endpunkt) unter Bosentan versus Plazebo ( $p=0,0002$ ). Auch war die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung signifikant verlängert ( $p=0,0015$ ).

Neben der sonst guten Verträglichkeit des Medikaments ist die in bis zu 15% auftretende Lebertoxizität von Bosentan zu nennen, die nach Absetzen der Medikation zwar in aller Regel reversibel ist, aber auch eine lebenslange monatliche Kontrolle der Leberenzyme unter Therapie notwendig macht.

Eine Langzeitfolgestudie an 134 PAH-Patienten in der funktionellen Klasse III zeigte eine 91%ige Überlebensrate nach 2 Jahren Behandlung mit Bosentan. In einer zweiten Langzeitstudie wurden 103 Patienten der funktionellen Klassen III und IV über den Zeitraum von 2 Jahren begleitet. Bei dieser Studie zeigte sich nach einem Jahr eine Überlebensrate von 87%. Während der Beobachtungszeit mussten 44% der Patienten intravenöses Prostazyklin erhalten.

### Selektive Endothelin-A-Rezeptorantagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A- $(ET_A)$ -Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der  $ET_B$ -Rezeptor zirkulierendes Endothelin bindet (und eliminiert) und zu einer Steigerung der endogenen Prostazyklin- und Stickstoffmonoxidproduktion führt. Außerdem wird angenommen, dass die für Bosentan beschriebene Lebertoxizität vornehmlich mit der  $ET_B$ -hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelinrezeptorantagonisten sind selektive  $ET_A$ -Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für 2 Substanzen vor.

**Sitaxentan.** Der selektive  $ET_A$ -Rezeptorantagonist Sitaxentan hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den  $ET_A$ - versus den  $ET_B$ -Rezeptor. Präklinische Daten haben bereits auf eine mögliche Wirksamkeit zur Behandlung der PAH hingewiesen. Publierte klinische

Phase-II-Daten zeigen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Bosentan die Inzidenz von Lebertoxizität in der mit 100 mg Sitaxentan (Tabletteneinnahme 1-mal täglich) behandelten Gruppe bei 0% und in der mit 300 mg behandelten bei 10% lag. Bei der Phase-III-Studie kamen sowohl 50 mg als auch 100 mg Sitaxentan im Vergleich zu Plazebo oder Bosentan (125 mg 2-mal täglich) zum Einsatz. Es zeigte sich erneut, dass die 100-mg-Dosis Sitaxentan bei vergleichbarer Wirksamkeit (Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 31,4 m unter Sitaxentan versus 29,5 m unter Bosentan) weniger Lebertoxizität aufwies als Bosentan (3% vs. 11%). Das Medikament ist seit Mitte 2007 in Europa zur Behandlung der PAH in der Dosierung 100 mg 1-mal täglich zugelassen.

**Ambrisentan.** Ebenso wie Sitaxentan handelt es sich bei Ambrisentan um einen selektiven  $ET_A$ -Antagonisten, der jedoch anders als Bosentan und Sitaxentan nicht aus der Gruppe der Sulfonamidderivate stammt. Eine Phase-II-Studie zu dieser Substanz ist bereits abgeschlossen, in der die Wirksamkeit der Substanz bei Patienten mit PAH in einer Dosierung von 1–10 mg/Tag aufgezeigt wurde. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie ist ebenfalls abgeschlossen, die Daten sind jedoch noch nicht publiziert. Als Abstract kommunizierte Ergebnisse deuten jedoch eine sehr gute Wirksamkeit des Medikaments bei nahezu kompletter Abwesenheit von Lebertoxizität auf. Derzeit besteht bereits eine Zulassung dieses Medikaments in den USA zur Therapie der PAH, für Europa wird mit einer Zulassung in der zweiten Hälfte 2008 gerechnet.

### Kombinationstherapien mit verfügbaren PAH-spezifischen Medikamenten

Keine der bisher zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der PAH kann eine dauerhafte Heilung der Erkrankung herbeiführen. In Analogie zur Behandlung der schweren Linksherzinsuffizienz und basierend auf der pathophysiologischen Erkenntnis der multikausalen Genese des Lungenhochdrucks ergibt sich auch für die chronische pulmonale Hypertonie die naheliegende Rationale zur Anwendung von Kombinationsstrategien. Diese werden bereits – auch bei Fehlen zulassungsrelevanter Studien – klinisch durchgeführt. Grundsätzlich ist hierbei eine Strategie, bei der zunächst eine Monotherapie initiiert wird und erst bei fehlender klinischer Ansprache oder späterem Wirkungsverlust eine zusätzliche Therapie hinzugenommen wird (»wait and see«-Strategie), von einer Strategie abzugrenzen, bei der bereits zu Beginn mit einer Kombination von spezifischen Medikamenten therapiert wird (»hit hard and early«-Strategie). Im Folgenden werden einige der denkbaren und bereits in kleineren Fallserien oder Studien publizierte Kombinationstherapien vorgestellt.

**Inhalatives Iloprost und Sildenafil.** In einer Pilotstudie mit 5 Patienten mit idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie wurde zunächst die Einzelwirkung von inhalativem Iloprost versus Sildenafil untersucht und sodann die Kombination beider Substanzen im Akuttest geprüft. Wie sich zeigte, senkte inhalatives Iloprost den mittleren Pulmonalarteriendruck in signifikant stärkerem Ausmaß als Sildenafil (Senkung um 9,4 vs. 6,4 mmHg;  $p < 0,05$ ). Die Kombination beider Substanzen führte zu einer signifikant stärkeren Senkung des MPAP als die alleinige Gabe von Iloprost (13,8 vs. 9,4 mmHg;  $p < 0,009$ ). Der systemische Blutdruck blieb unbeeinflusst.

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Akutstudie erhielten 30 Patienten (10 mit iPAH, 6 mit CREST-Syndrom und 13 mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie) im NYHA-Stadium III/IV entweder Sildenafil in 2 unterschiedlichen Dosierungen oder Sildenafil plus Iloprost. Vor der Randomisierung wurde zudem im Gesamtkollektiv die pulmonal-hämodynamische Wirkung von NO bzw. von inhalativem Iloprost allein geprüft. Inhalatives Iloprost zeigte eine signifikant stärkere und länger anhaltende Wirkung als NO (60–90 min vs. 15 min). Die Wirksamkeit von Sildenafil war dosisabhängig. Beste Ergebnisse wurden mit hochdosiertem Sildenafil plus inhalativem Iloprost erzielt. Unter dieser Kombination konnte der pulmonale Gefäßwiderstand um fast 50% gesenkt werden. Gleichzeitig verbesserte sich der »cardiac index« um knapp 50%. Die Fläche unter der Kurve für die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands war unter der Kombination von hochdosiertem Sildenafil plus inhalativem Iloprost sogar größer, als wenn man die Einzeleffekte der beiden Monotherapien addierte, was für eine synergistische Wirkung spricht. Darüber hinaus hielt die Wirkung der Kombination länger als 3 h an.

Eine zweite Langzeitbeobachtungsstudie untersuchte den Effekt der zusätzlichen Sildenafilgabe bei 14 Patienten, die sich unter einer Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost im Verlauf wieder verschlechtert hatten. Bei 9 dieser Patienten lag eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie vor, bei 5 eine pulmonale Hypertonie infolge einer Kollagenose. Vor Beginn der Iloprosttherapie hatten diese Patienten eine 6-Minuten-Gehstrecke von 217 m erreicht, unter inhalativem Iloprost stieg die Gehstrecke zunächst auf 305 m an, um sich im Verlauf von 18 Monaten dann auf 256 m zu verschlechtern. Zu diesem Zeitpunkt wurde Sildenafil dazugegeben, was zu einer durchschnittlichen Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke auf 346 m führte. Der Effekt blieb über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhalten (349 m;  $p = 0,002$ ).

**Bosentan und Sildenafil.** Insgesamt 9 Patienten mit iPAH, deren 6-Minuten-Gehstrecke (346 m zu Therapiebeginn) sich nach einer initialen Verbesserung unter einer Bosentanmonotherapie (auf 403 m) wieder verschlechtert

hatte (auf 277 m nach 11 Monaten), erhielten zusätzlich Sildenafil. 3 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie war die Gehstrecke in dieser nichtkontrollierten Beobachtungsstudie auf 392 m angestiegen. Dieses Ergebnis blieb während der durchschnittlich 9-monatigen Nachbeobachtungszeit stabil.

**Prostazyklin i.v. und Bosentan.** Im Rahmen einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie (BREATHE-2) erhielten 33 Patienten mit schwerer idiopathischer oder Sklerodermie-assoziiertes pulmonalarterieller Hypertonie im NYHA-Stadium III/IV als Basistherapie Epoprostenol i.v. und zusätzlich entweder Bosentan oder Plazebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Gesamtwiderstands der pulmonalen Strombahn (TPVR) im Vergleich zum Ausgangswert. Wie sich zeigte, kam es unter der Kombination mit Bosentan zwar zu einer stärkeren Senkung des TPVR als unter der alleinigen Prostazyklingabe. Statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich unter der Kombination nicht. Ein positiver Effekt dieser Therapiekombination konnte somit nicht dokumentiert werden.

**Inhalatives Iloprost oder orales Beraprost und Bosentan.** 20 Patienten mit iPAH, deren Gehstrecke sich unter einer Monotherapie mit inhalativem Iloprost oder oralem Beraprost allmählich verschlechtert hatte, erhielten in einer Beobachtungsstudie zusätzlich Bosentan. Unter dieser Therapiekombination verbesserte sich innerhalb von 3 Monaten die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen in Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehstrecke. Letztere verlängerte sich um durchschnittlich 58 m.

**Bosentan und inhalatives Iloprost.** In der sogenannten STEP-Studie (Iloprost inhalation solution safety and pilot efficacy trial in combination with bosentan for evaluation in pulmonary arterial hypertension) erhielten insgesamt 65 Patienten aus 15 US-amerikanischen Zentren zusätzlich zu einer Bosentantherapie randomisiert und doppelblind entweder inhalatives Iloprost oder Plazebo. Nach 12 Wochen erfolgte eine »intention to treat«-Analyse der Endpunkte. Primärer Endpunkt war die Therapiesicherheit. Die Therapiekombination war gut verträglich. Ernste Nebenwirkungen waren unter Bosentan plus Iloprost nicht häufiger als unter Bosentan plus Plazebo. Aus den sekundären Endpunkten ergaben sich deutliche Hinweise auf die Wirksamkeit dieser Therapiekombination. Unter der Kombination mit inhalativem Iloprost war die 6-Minuten-Gehstrecke 26 m länger als unter Bosentanmonotherapie ( $p = 0,051$ ). Die Verbesserung im NYHA-Stadium, die Senkung des pulmonalarteriellen Drucks und die Verzögerung der klinischen Verschlechterung waren statistisch signifikant ( $p$ -Werte zwischen 0,02 und  $< 0,0001$ ).

### Katecholamine, $\beta_2$ -Mimetika und $\beta$ -Blocker

Der Effekt von Katecholaminen auf den pulmonal-vaskulären Widerstand ist schwer vorhersehbar. Während  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren einen vasokonstriktiven Effekt vermitteln, kommt es bei überwiegender Okkupation von  $\beta_2$ -Rezeptoren zu einem vasodilatativen Effekt. Die Reaktion des pulmonalen Gefäßsystems auf Katecholamine scheint auch wesentlich vom Ruhetonus der vaskulären Muskelzellen abzuhängen.

In einer tierexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass Katecholamine bei niedrigem Ruhetonus eine deutliche vasokonstriktorische Wirkung über ihren Effekt auf  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren entfalten, während bei erhöhtem Ruhetonus (Präkonstriktion) eine Vasodilatation unter Vermittlung von  $\beta_2$ -Rezeptoren zustande kam. Obgleich zu diesem Aspekt gesicherte klinische Daten noch ausstehen, kann davon ausgegangen werden, dass in der präkonstringierten Lungenstrombahn von Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie sowohl endogene Katecholamine als auch unter intensivmedizinischen Bedingungen zugeführte exogene Katecholaminpräparate (Adrenalin) den pulmonalen Vasotonus im Sinne einer Abnahme des Gefäßwiderstands beeinflussen.

Der überwiegende  $\alpha$ -Agonist Noradrenalin ist dagegen als ein potenter Vasokonstriktor in der Lungenstrombahn anzusehen und sollte deshalb nach Möglichkeit vermieden werden. Der nachteilige Effekt von  $\beta$ -Blockern bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie lässt sich dahingehend begründen, dass endogene adrenalinvermittelte Vasodilatationseffekte durch den  $\beta$ -Blocker inhibiert werden und gleichzeitig die Kontraktionskraft des rechten Ventrikels beeinträchtigt wird.

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

Der systemische Einsatz von  $\beta_2$ -Mimetika (intravenös, subkutan, oral) ist bislang nur bei einem Unterkollektiv der Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und sekundärer pulmonaler Hypertonie etabliert. Bei diesem Behandlungskonzept steht allerdings die broncholytische Wirkung im Vordergrund, da gesicherte klinische Daten zum Effekt der  $\beta_2$ -Mimetika auf den pulmonalen Vasotonus und den Krankheitsverlauf noch fehlen. Nach den bisherigen Erfahrungen sind allerdings die  $\beta_2$ -Mimetika in ihrer vasodilatativen Potenz den Prostanoiden bei gleichzeitig verstärkten kardiotropen Nebenwirkungen deutlich unterlegen.

### Sauerstofflangzeittherapie und intermittierende Selbstbeatmung

Die  $O_2$ -Langzeittherapie (s. ► Kap. 15.1) und die intermittierende Selbstbeatmung (s. ► Kap. 15.4) werden in eigenständigen Kapiteln behandelt.

### Allgemeine Maßnahmen und operative Therapie Diuretika

Unbestritten ist, dass ein dekompensiertes Cor pulmonale zur Volumenreduktion diuretisch behandelt werden muss. Eine Volumenretention im Endstadium der Erkrankung kann zu einer exzessiven Anhebung der rechtsventrikulären Vorlast führen, mit der Konsequenz einer Leberstauung und den entsprechenden klinischen Befunden bis hin zum Leberversagen. Ödembildung und Aszites sind nicht nur auf die Rechtsherzinsuffizienz, sondern zum Teil auch auf eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems mit erhöhtem Aldosteronspiegel zurückzuführen. Somit kann eine Kombination der üblichen Diuretika mit Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton 50–200 mg/Tag) angezeigt sein.

Zu beachten sind bei der diuretischen Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie die Risiken einer zu weit gehenden Entwässerung. Unterschreitet der rechtsventrikuläre Füllungsdruck eine kritische Schwelle, so kann der an die hohe Vorlast adaptierte rechte Ventrikel mit der Konsequenz eines Kreislaufzusammenbruchs dekompensieren. Regelmäßig zu kontrollieren ist weiterhin der Kaliumspiegel unter der diuretischen Therapie, um Rhythmusstörungen in diesem kardial grenzwertigen Patientenkollektiv zu vermeiden.

### Positiv-inotrope Substanzen

Strittig ist noch immer die Frage einer Digitalisierung bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie. Nach einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie ist eine Digitalisierung beim chronischen Cor pulmonale nur dann erfolgversprechend, wenn gleichzeitig eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion vorliegt. In jedem Fall ist eine Digitalisierung berechtigt, wenn eine tachykarde Form des Vorhofflimmerns behandlungsbedürftig erscheint. Es ist darauf zu achten, dass Digitalis gerade im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypoxämie eine gesteigerte arrhythmogene Potenz besitzt, die zu erheblichen Komplikationen führen kann.

### Antikoagulation

Nach Ausschluss der üblichen Kontraindikation gilt die Antikoagulation mit Marcumar bzw. Heparin als gesichertes Therapieprinzip bei der schweren pulmonalen Hypertonie. Die Indikationsstellung basiert bei den thromboembolisch bedingten Unterformen der chroni-

schen pulmonalen Hypertonie auf einer Reduktion des Rezidivrisikos. Bei chronischen pulmonalen Hypertonieformen mit nicht thromboembolischer Genese sind folgende Aspekte zu beachten:

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

### Aderlass

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

### Lungentransplantation

Die Lungentransplantation und die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation sind bislang überwiegend bei Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie durchgeführt worden. Da die Überlebensrate nach beiden Eingriffen ungefähr gleich ist, spricht die begrenzte Verfügbarkeit von Herz-Lungen-Transplantaten für eine bevorzugte Anwendung der Lungentransplantation. Selbst eine schon weitgehend eingeschränkte rechtsventrikuläre Pumpfunktion verbessert sich wesentlich sowohl nach einer einseitigen als auch nach einer beidseitigen Lungentransplantation (s. auch ► Kap. 15.5).

### Atriale Septostomie

Begrenzte klinische Erfahrungen liegen bislang zur atrialen Septostomie bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie vor. Diese Maßnahme gilt entweder als Überbrückungsstrategie vor einer geplanten Lungentransplantation oder aber als alternative Therapieoption bei Versagen der medikamentösen Optionen.

Das Prinzip des Eingriffs beruht auf einer Perforation des Vorhofseptums mithilfe eines Ballonkatheters oder einer Katheterklinge. Aufgrund der pathologisch erhöhten Druckverhältnisse im rechten Vorhof kommt es zu einem je nach dem Ausmaß der Perforation mehr oder weniger ausgeprägten Rechts-links-Shunt. Erwünscht sind die damit verbundene Entlastung des rechten Ventrikels und die Zunahme des Herzminutenvolumens.

Als wesentliche Nebenwirkung kommt es zu einem deutlichen Abfall der arteriellen Sättigung, dessen nachteiliger Effekt auf die periphere O<sub>2</sub>-Versorgung allerdings zumeist durch die Zunahme des Herzminutenvolumens kompensiert wird. Dennoch wird die Sterblichkeit aufgrund dieses Eingriffs mit ca. 16% angegeben.

Als Indikationsstellung für den Eingriff gilt:

- nachgewiesenes Versagen einer medikamentösen Therapie (gegebenenfalls auch Kombinationstherapien),
- Abfall des »cardiac index« unter 1,5 l/min/m<sup>2</sup>,
- S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ohne O<sub>2</sub>-Insufflation von über 90% vor dem Eingriff,
- CVP unter 20 mmHg (sonst zu hohe Mortalität).

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

### Maschinelle Beatmung

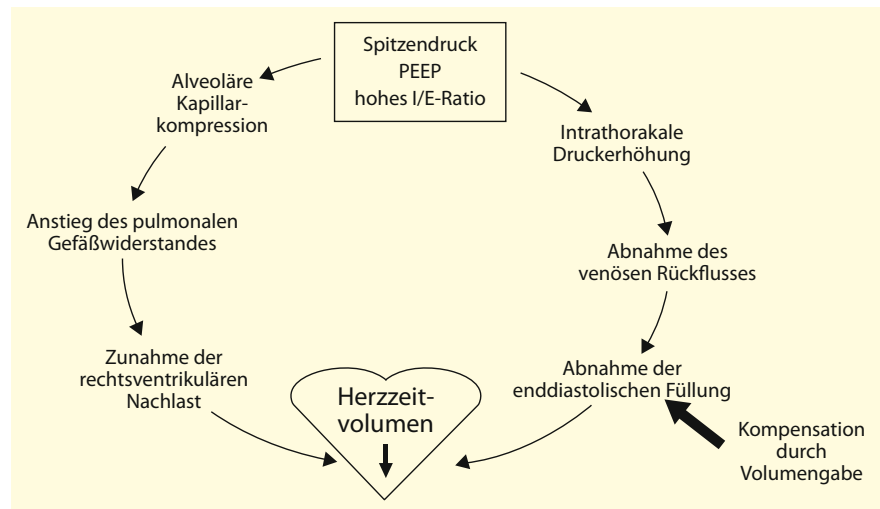
Bei den verschiedenen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie kann sich aus unterschiedlichsten klinischen Konstellationen heraus die Notwendigkeit einer zeitlich begrenzten maschinellen Beatmung zur Überbrückung einer Notfallsituation ergeben. Die zu kompensierende Funktionsstörung beruht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

Die hämodynamischen Effekte einer maschinellen Beatmung auf den pulmonal-vaskulären Widerstand sind gerade bei Patienten mit vorbestehender chronisch-pulmonaler Hypertonie von großer Bedeutung (► Abb. 9.50). Es müssen folgende Besonderheiten beachtet werden:

- Unter einer Überdruckbeatmung nimmt der venöse Rückstrom ab, sodass es zu einer Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens kommt.
- Bei einem chronisch druckbelasteten rechten Ventrikel kann die Volumenverschiebung über eine verminderte Füllung des rechten Ventrikels zu einer deutlichen Abnahme des Herzzeitvolumens führen.
- Darüber hinaus kann ein hoher Intraalveolardruck unter den Bedingungen einer mechanischen Beatmung wegen der relativ niedrigen Perfusionsdrücke im kleinen Kreislauf zu einer Kapillarkompression mit Perfusionseinschränkung führen.

Besonders ausgeprägt ist die damit verbundene Anhebung des pulmonal-vaskulären Widerstands unter den Bedingungen der PEEP-Beatmung, wenn die intraalveoläre Druckerhöhung auch während der Expiration persistiert. Es kommt also gleichzeitig zu einer Abnahme der

**Abb. 9.50.** Schematische Darstellung der nachteiligen Effekte von Parametern der invasiven Beatmungsformen auf den pulmonal-vaskulären Widerstand, die rechtsventrikuläre Füllung und letztlich auf das Herzzeitvolumen. Eine Erhöhung der rechtsventrikulären Vorlast durch Volumengabe kann zur Kompensation eines Rechts-herzversagens in dieser Situation notwendig werden



rechtsventrikulären Vorlast und einer widerstandsbedingten Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Hieraus resultiert eine Abnahme des Schlagvolumens mit einem erhöhten endsystolischen Volumen, die Ejektionsfraktion ist erniedrigt.

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

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

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

- Messung der gemischtvenösen  $O_2$ -Sättigung ( $S_vO_2$ ),
- Echokardiographie,
- HZV-Messung mit dem Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter.

**Nichtinvasive Beatmung.** Atemhilfen und nichtinvasive Beatmungsformen haben bei ausreichender Effektivität grundsätzlich den Vorrang. Durch die nasopharyngeale Applikation von 5–6 l/min angefeuchtetem  $O_2$  kann man von einer Anhebung der inspiratorischen  $O_2$ -Konzentration auf 40% ausgehen. Dieser Prozentsatz kann deutlich erhöht werden bei Verwendung von Gesichtsmasken zur effektiveren  $O_2$ -Anreicherung der Inspirationsluft. Diese Maßnahme setzt einen kooperationsfähigen Patienten voraus, bei dem die Gasaustauschstörung und nicht das Ver-

### 1. Stufe einfache Atemhilfen

#### Sauerstoffsufflation

- Nasensonde
- Gesichtsmaske
- Trachealkatheter

### 2. Stufe non-invasive Beatmung

#### Augmentierung der Spontanatmung

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

### 3. Stufe invasive Beatmung

#### Intubation/ Beatmungsparameter:

- druckkontrollierter Beatmungsmodus
- niedriges Inspirations-/ Expirationsratio (I:E 1:2 → 1:4)
- exo-PEEP auf minimales Niveau *titrieren*
- Inspirationsdruck begrenzen  
 $P_{max} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$

**Abb. 9.51.** Beatmungsstrategie bei pulmonaler Hypertonie

sagen der Atempumpe im Vordergrund steht. Die nächste Stufe der Eskalation sind verschiedene Techniken der nichtinvasiven Beatmung (Abb. 9.51; s. auch Kap. 15.3).

Vorteil aller nichtinvasiven Beatmungstechniken gegenüber den invasiven Beatmungsformen sind die wesentlich geringeren Druckeffekte auf das alveoläre Kompartiment und damit auf den venösen Rückfluss und den pulmonal-vaskulären Widerstand.

**Invasive Beatmung.** Alle invasiven Beatmungsformen beinhalten bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hyper-

tonie das Risiko einer akuten hämodynamischen Dekompensation. Die Beatmung erfolgt über Endotrachealtubus oder Trachealkanüle. Die beiden wesentlichen Grundformen der invasiven Beatmung sind die *volumenkontrollierte* und die *druckkontrollierte* Beatmung. Da gerade der Beatmungsspitzenwert als wesentlicher Faktor der pulmonal-vaskulären Widerstandserhöhung und der Beatmung gilt, ist grundsätzlich der druckkontrollierten Beatmung Vorzug zu geben.

## Therapieperspektiven

### Gefäßremodeling als therapeutisches Ziel zur Behandlung der PAH

Neuere Entwicklungen im Bereich der Therapien für den Lungenhochdruck fokussieren sich zunehmend auf die Erforschung antiproliferativer Medikamente, um dem chronischen Gefäßwandremodelling entgegen zu wirken. Hierbei sind seit kurzem Medikamente, die bisher ihre Indikation in der Behandlung von malignen Erkrankungen hatten, ins Zentrum des Interesses gerückt. Insbesondere sind hierbei die sog. Rezeptor-Tyrosinkinase-Hemmstoffe zu nennen.

### Tyrosinkinasehemmstoffe

Histologisches Korrelat der chronischen pulmonalen Hypertonie ist eine Hypertrophie der präkapillären pulmonalen Widerstandsgefäße, die typischerweise vergesellschaftet ist mit Endothelproliferation, Intimaverdickung, Mediahypertrophie und In-situ-Thrombosierung. Durch die Proliferation aller Zellschichten in den Lungengefäßen kommt es zu einer zunehmenden Reduktion des perfundierbaren Gefäßlumens mit konsekutiver Druck- und Widerstandserhöhung in der pulmonalen Zirkulation. Es ist somit einleuchtend, dass vasodilatative Therapien insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nur in begrenztem Maße wirksam sein können.

Ende der 1990er-Jahre wurde die Idee einer monoklonalen endothelialen Proliferation als Ursache der progredienten vaskulären Obstruktion bei der primären pulmonalen Hypertonie aufgebracht. Demnach fanden sich monoklonale endotheliale Zellkonglomerate in den plexiformen Läsionen von Patienten mit primärer, aber nicht mit sekundärer pulmonaler Hypertonie. Diese Untersuchungen griffen den nahe liegenden Aspekt einer tumorartigen Gewebewucherung auf, die auch aufgrund ihrer sehr eingeschränkten Prognose viele Aspekte maligner Erkrankungen gemein hat.

Rezeptor-Tyrosinkinase stellen neuesten Erkenntnissen nach zentrale Zielmoleküle in der Entstehung und im Verlauf vieler chronisch proliferativer Erkrankungen dar. Imatinib ist ein PDGF-Rezeptorantagonist aus der Gruppe der Tyrosinkinasehemmstoffe, der zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und

gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) zugelassen ist. In grundlagenexperimentellen Untersuchungen konnten überraschende Zusammenhänge zwischen Tumorerkrankungen und pulmonalvaskulärer Gefäßproliferation aufgezeigt werden: Molekulare Mechanismen, die zur malignen Zellvermehrung in Tumoren führen, spielen auch bei chronischen Gefäßveränderungen im Rahmen der pulmonalen Hypertonie eine zentrale Rolle.

In dieser experimentellen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Wirkung des Tyrosinkinasehemmstoffs darin bestand, die Apoptose (kontrollierter Zelltod), die bei vielen Krebsformen und offensichtlich auch bei der schweren pulmonalen Hypertonie im Gefäßkompartiment ausgeschaltet ist, wieder zu aktivieren und somit der progredienten Gewebeproliferation entgegen zu wirken. Erste Anwendungen von Imatinib bei Patienten in Endstadien der chronisch progressiven pulmonalen Hypertonie, die sich trotz ausgereizter Kombinationstherapie mit den verfügbaren Vasodilantien verschlechterten, führten zu teilweise drastischen Verbesserungen der pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnisse, der körperlichen Belastbarkeit und der funktionellen NYHA-Klasse. Neben dieser ersten Fallbeschreibung sind mittlerweile gleich lautende Berichte publiziert sowie eine kontrollierte Studie initiiert worden, um die Frage nach der klinischen Wirksamkeit dieser neuen antiproliferativen Therapie letztendlich zu evaluieren.

### Kaliumkanalagonisten

Kaliumkanalagonisten können über eine Hyperpolarisation der kontraktilen Zellen eine Hemmung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auslösen und damit zu einer starken Vasodilatation beitragen. Bislang kann nur der ATP-abhängige Kaliumkanal durch spezifische Agonisten vom Typ des Cromakalins spezifisch aktiviert werden, wobei die Wirkung jedoch keineswegs pulmonal selektiv ist. Dieser Kaliumkanal scheint nach der gegenwärtigen Arbeitshypothese auch das Effektorsystem der hypoxieinduzierten Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) zu sein. Aus einem besseren Verständnis dieses Mechanismus könnten sich in der Zukunft spezifische pharmakologische Interventionsmöglichkeiten ergeben.

### Gentherapie

Ähnlich wie bei der Mukoviszidose besteht bei einigen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie die Möglichkeit einer spezifischen und selektiven Intervention mithilfe der Gentherapie. Viele Befunde deuten darauf hin, dass zumindest bei einigen Unterformen der chronischen pulmonalen Hypertonie eine genetische Prädisposition zugrunde liegt. Beispielsweise wurde bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie eine verminderte endotheliale Expression der NO-Synthetase gefunden.

Eine verminderte Expression dieses Enzyms konnte auch unter experimentellen Bedingungen im Rahmen einer Hypoxie nachgewiesen werden. So konnte bei der Ratte das endotheliale Gen für die konstitutive NO-Synthetase über ein adenovirales Vektorsystem in pulmonale Zellen transferiert werden, indem die genträgenden Viren inhalativ appliziert wurden. Die so behandelten Ratten zeigten keine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion mehr. Dieses Experiment zeigte die Praktikabilität molekularbiologischer Methoden zur selektiven Beeinflussung der pulmonalen Zirkulation.

## Literatur

- Abenheim L, Moride Y, Brenot F et al. (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 335:609–616
- Adnot S, Andrivet P, Chabrier PE et al. (1989) Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 83:986–993
- Ali FY, Egan K, Fitzgerald GA et al. (2006) Role of Prostacyclin Receptor Versus PPAR $\beta$  with Treprostinil Sodium on Lung Fibroblast Proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34(2):242–246
- Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B (1992) Short and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest* 102:1407–1412
- Archer SL, Souil E, Dihn-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi E (1998) Molecular identification of the role of voltage-tagged K<sup>+</sup> channels, Kv 1.5 and 2.1 in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potentials in rat arterial myocytes. *J Clin Invest* 10:1–12
- Archer SL, Kjaballah K, Humbert M, Weir EK, Fartoukh M, Simonneau G, Dinh-Yuan AT (1998) Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension associated with use of the anorectic agents fenfluramine and dexfenfluramine. *Am J Respir Crit Med* 157:594
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J (1989) The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 68:366–374
- Bärtsch P, Waber U, Haeberli A, Maggiorni M, Kriemler S, Oelz O, Straub WP (1987) Enhanced fibrin formation in high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 63:752–757
- Bärtsch P, Vock P, Maggiorni M et al. (1990) Respiratory symptoms, radiographic and physiologic correlations at high altitude. In: Coates G, Remmers J, Sutton J (eds) *Hypoxia: the Adaptations*. Decker, Toronto, pp 241–245
- Bärtsch P (1997) High altitude pulmonary edema. *Respiration* 64:435–443
- Barman SA (1995) Effect of catecholamines on pulmonary circulation at elevated vascular tone. *J Appl Physiol* 78:1452–1458
- Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS (1994) Survival in primary pulmonary hypertension with longterm continuous intravenous prostacyclin. *Ann Int Med* 121:409–415
- Barst RJ, Rubin LJ, Long A and the Pulmonary Hypertension Study Group (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296–302
- Bartosik I, Eskilsson J, Scheja A, Abesson A (1996) Intermittent iloprost therapy of pulmonary hypertension in scleroderma – a pilot study (Letter). *Br J Rheumatol* 35:1187–1188
- Bartram SA, Denton CP, du Bois RM, Black CM (1995) Sustained improvement in scleroderma associated pulmonary hypertension following pulsed intravenous prostacyclin therapy. *Arthritis Rheum* 38:307
- Botney MD (1999) Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling: implications for primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 159:361–364
- Cargill RI, Lipworth BJ (1995) Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 50:183–185
- Carosi JA, McIntire LV (1993) Effects of cyclical strain on the production of vasoactive materials by cultured human and bovine endothelial cells. *Eur Respir Rev* 3:598–608
- Chapelier A, Vouhe P, Macchiaroni P et al. (1993) Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:299–307
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE (1992) An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70–75
- Cool SD, Tuder RM, Voeleki NF (1997) Plexiform pulmonary vascular lesions in scleroderma and AIDS: is there a common pathogenesis? *Hum Pathol* 28:434–442
- Cremona, G, Higgenbottom T (1995) Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 75:67A–71A
- Davis P, Burke G, Reid L (1986) The structure of the wall of the rat intraacinar pulmonary artery: an electron microscopic study of microdissected preparations. *Microvasc Res* 32:50–63
- Dickey BF, Myers AR (1988) Pulmonary manifestations of collagen-vascular diseases, vol 2, part 6. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*. McGraw-Hill, New York, pp 645–663
- Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Wallwork J (1990) Impairment of pulmonary endothelium-dependent relaxations in patients with Eisenmenger's syndrome. *Br J Pharmacol* 99:9–10
- Dorfmueller P, Humbert M, Capron F, Muller KM (2003) Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 20:9–19
- Erkan F, Cadvar T (1992) Pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am Rev Respir Dis* 146:232–239
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148–2157
- Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ (2004) Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:81S–88S
- Gaßner A, Friedrich L, Vagner M, Pichler M (1985) Pulmonale Hypertonie bei chronischer Atemwegsobstruktion. *Dtsch Med Wochenschr* 110:247–252
- Gaßner A, Friedrich L, Sommer G (1986) Ventrikuläre Rhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 111:1218–1220
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. (2002a) Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360:895–900
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. (2002b) Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 136:515–522
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. (2003) Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 42:158–164
- Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG et al. (2004) Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 141:169–177



- Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F (2005) Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:1412–1413
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. (1993) Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328:1732–1739
- Giaid A, Saleh D (1995) Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333:214–221
- Grimminger F, Weissmann N, Spriesterbach R, Becker E, Rosseau S, Seeger W (1995) Effects of NADPH Oxidase-inhibitors on hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *Lung Cell Mol Biol* 268:747–752
- Grosser T, Bonisch D, Zucker TP, Schror K (1995) Iloprost-induced inhibition of proliferation of coronary artery smooth muscle cells is abolished by homologous desensitization. *Agents Actions Suppl* 45:85–91
- Hackett PH, Rennie D, Levine HD (1976) The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 11:1149–1154
- Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL (1992) Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 199:165–170
- Haufe MC, Gerzer R, Weil J, Ernst JE, Theisen K (1988) Verapamil impairs secretion of stimulated atrial natriuretic factor in humans. *J Am Coll Cardiol* 11:1199–1203
- Haworth SG (1988) Pulmonary vascular remodeling in neonatal pulmonary hypertension – State of the art. *Chest* 93:1335–1385
- Herget J, Palecek F, Preclik P, Cermakova M, Vizek M, Petrovicka M (1981) Pulmonary hypertension induced by repeated pulmonary inflammation in the rat. *J Appl Physiol* 51:755–761
- Herve J, Launay JM, Scrobohaci ML et al. (1995) Increase plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 99:249–254
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simmoneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P (1998) Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 11:1153–1166
- Higgenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J (1984) Longterm treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1:1046–1047
- Higgenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AT, Ccaine N, Wallwork J (1993) The value of prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 70:366–370
- Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H (2000) Longterm treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 342:1866–1870
- Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J (2004) Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 24:1007–1010
- Hochstrasser J, Nanzer A, Oelz O (1986) Das Höhenlungenödem in den Schweizer Alpen. Beobachtungen über Inzidenz, Klinik und Verlauf bei 50 Patienten der Jahre 1980–1984. *Schweiz Med Wochenschr* 116:866–873
- Humbert M, Monti G, Fartoukh M et al. (1998) Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 11:554–559
- Hyman AL, Kadowitz PJ (1979) Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin in the cat. *Circ Res* 45:404–409
- Ichonese F, Adrie C, Hurford WE, Zapol WM (1995) Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by Zaprinast in awake lambs. *J Appl Physiol* 78:1288–1295
- Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, Gerard RD, Zoldhelyi P, Collen D (1996) Adenoviral-mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J Clin Invest* 98:317–324
- Kalra L, Bone MF (1993) Effect of nifedipine on physiologic shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 94:419–423
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ (1995) Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 91:2028–2035
- Klinger JR, Petit RA, Warburton RR, Wrenn DS, Arnal F, Hill NS (1993) Neutral endopeptidase inhibition attenuates development of hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 75:1615–1623
- Kobayashi T, Koyama S, Kubo K, Fukushima M, Kusama S (1987) Clinical features of patients with high-altitude pulmonary edema in Japan. *Chest* 92:814–821
- Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman M (1996) Primary pulmonary hypertension as a risk factor for the development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest* 110:704–709
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW et al. (2000) Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 26:81–84
- Lee S, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL (1994) Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 266:46–52
- Lee S, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM (1998) Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101:927–934
- Loscalzo J (1995) Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 333:251–253
- Martin-Duran R, Larman M, Trugeda A et al. (1986) Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 57:859–863
- Mata J de la, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, Gomez-Reino JJ (1994) Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 37:1528–1533
- Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJM (1981) Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. *Ann Intern Med* 95:283–288
- McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM (1983) Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 127:437–441
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174(11):1257–63. Epub 2006 Aug 31
- McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S (1994) Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 267:1921–1927
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K (2000) 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* 161:487–492
- Moncada S, Vane JR (1979) Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Engl J Med* 300:1142–1147
- Moncada S, Palmer R, Higgs E (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109–142

- Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, an Nygaard TG (1997) Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 95:2603–2606
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF (1990) Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 81:1735–1743
- Nichols WC, Koller DL, Slovis B et al. (1997) Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 15:277–280
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, W Seeger (1996) Aerosolized prostacyclin and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 124:820–824
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al. (1999) Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160:600–607
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper M, Behr J, Kleber F-X, Seeger W, and the German PPH study group (2000) Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med* 132(6):435–443
- Olschewski H, Rose F, Grunig E et al (2001) Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 138:367–377
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322–329
- Ono S, Westcott JY, Voelkel NF (1992) PAF antagonists inhibit pulmonary vascular remodelling induced by hepobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 73:1084–1092
- Porter TR, Taylor DO, Cycan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, Mohanty PK (1993) Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 22:1418–1424
- Reeve HL, Archer SL, Weir EK (1997) Ion channels in the pulmonary vasculature. *Pulm Pharm Therap* 10:243–252
- Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH (1986) Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 105:499–502
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76–81
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. (1990) Treatment of pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 112:485–491
- Rubin LJ (1997) Current Concept – Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111–116
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896–903
- Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG (1988) Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eurp Resp J* 1:716–720
- Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero L (1994) Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 89:1733–1744
- Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA et al. (2004) Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 169:39–45
- Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA et al. (2005) Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 115:2811–2821
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:5S–12S
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. (2002) 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* 165:800–804
- Singh I, Kapila CC, Khanna PK, Nanda RB, Rao BDP (1965) Highaltitude pulmonary oedema. *Lancet* i:229–234
- Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW (1991) Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 100:1268–1271
- Stenmark KR, Mecham RP (1997) Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 59:89–144
- Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, Md AB, Galie N (2005) Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 100:131–138
- Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF (1994) Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 144:275–285
- Tuxen DV, Powles AC, Mathur PN, Pugsley SO, Campbell EJ (1984) Detrimental effects of hydralazine in patients with chronic airflow obstruction and pulmonary hypertension. A combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Rev Respir Dis* 129:388–395
- Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM (1998) Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 114:225–230
- Wagenvoort CA (1960) Vasoconstriction and medical hypertrophy in pulmonary hypertension. *Circulation* 22:535–546
- Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W (1993) Aerosolized prostacyclin reduces pulmonary artery pressure and improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Lancet* 342:961–962
- Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W (1995) Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:724–730
- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG et al. (1994) Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89:1580–1586
- Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX (2000) Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 101:2388–2392
- Williamson DJ, Wallman LL, Jones R et al. (2000) Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 102:411–418
- Winter RJ, Zhao L, Krausz T, Hughes JM (1991) Neutral endopeptidase 24.11 inhibition reduces pulmonary vascular remodeling in rats exposed to chronic hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 144:1342–1346
- Wood P (1958) Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20:557–570
- Wort SJ, Mitchell JA, Woods M, Evans TW, Warner TD (2000) The prostacyclin-mimetic cicaprost inhibits endogenous endothelin-1 release from human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 36:S410–S413
- Wright L, Tuder RM, Wang J, Cool CD, Lepley RA, Voelkel NF (1998) 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 157:219–229
- Youngson C, Nurse C, Yeger H, Cutz E (1993) Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature* 365:153–155
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszowa M et al. (1998) Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 14:1400–1406
- Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedman PJ (2000) Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1577–1586
- Zapol W, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Boslaw C (1994) Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1375–1380

## 9.3 Akute Lungenembolie

H. Olschewski

### 9.3.1 Einleitung

Die akute Lungenembolie ist eine häufige Erkrankung, die oft asymptomatisch bleibt oder übersehen wird, nicht selten aber lebensbedrohlich verläuft. Die Sterblichkeit kann durch eine rasche Diagnose und korrekte unverzögerte Therapie deutlich verbessert werden. Leider sind die Zeichen einer akuten Lungenembolie häufig uncharakteristisch und können leicht mit anderen Krankheiten verwechselt werden. Oft sind es nicht Einzelbefunde, sondern charakteristische Muster aus verschiedenen Befunden und Eindrücken, die zu der Verdachtsdiagnose einer akuten Lungenembolie führen. Eine langjährige Erfahrung im Umgang mit dieser Krankheit und neuere evidenzbasierte Algorithmen helfen, das Management der Erkrankung zu optimieren.

#### Definition

Bei einer akuten Lungenembolie kommt es durch Einschwemmung von präformiertem unlöslichem Material in die Pulmonalarterien zu einer mehr oder weniger vollständigen Verlegung der pulmonalarteriellen Strombahn. Dies kann zum Rechtsherzversagen und zum Tod führen.

#### Pathophysiologie

Bei symptomatischen Lungenembolien besteht das embolisierende Material meist aus größeren Gerinnseln, die sich in peripheren Venen gebildet haben und mit dem Blutstrom in die Lunge gelangt sind. Wird die Embolie überlebt, so lösen sich die Gerinnsel meist innerhalb weniger Tage bis Wochen wieder auf (endogene Lyse) und in ca. 96% der Fälle bleiben keine hämodynamisch relevanten Residuen zurück. Bei den übrigen Fällen muss mit der Entwicklung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) gerechnet werden (► Kap. 9.2). In ca. 80% der Fälle stammen die Embolien aus den Becken- oder Beinvenen. Aber auch Armvenenthrombosen und Thrombosen innerer Organe (Nieren, Uterus) können die Emboliequelle darstellen.

Wenn die präformierten Gerinnsel klein sind, entstehen durch die Embolisation meist keine akuten Symptome. Wenn jedoch kleine Gerinnsel über einen langen Zeitraum in großer Zahl in die Lungenstrombahn embolisieren, so kann sich daraus eine CTEPH entwickeln. Diese Form ist häufig schwer von der idiopathischen PAH (► Kap. 9.2) zu differenzieren.

Selten kommt es unter der Geburt zur Fruchtwasserembolie. Luftembolien entstehen meist iatrogen (Luftaspiration über Venenkatheter, bei Hirnoperationen in Kopfhochlagerung oder gynäkologischen Eingriffen in Beckenhochlagerung). Sie können aber auch beim Barotrauma (Tauchunfall) entstehen. Fettembolien können im Rahmen von Frakturen der Röhrenknochen entstehen. Im Zusammenhang mit ausgedehnten Operationen an den Wirbelkörpern können Knochenmarkembolien auftreten.

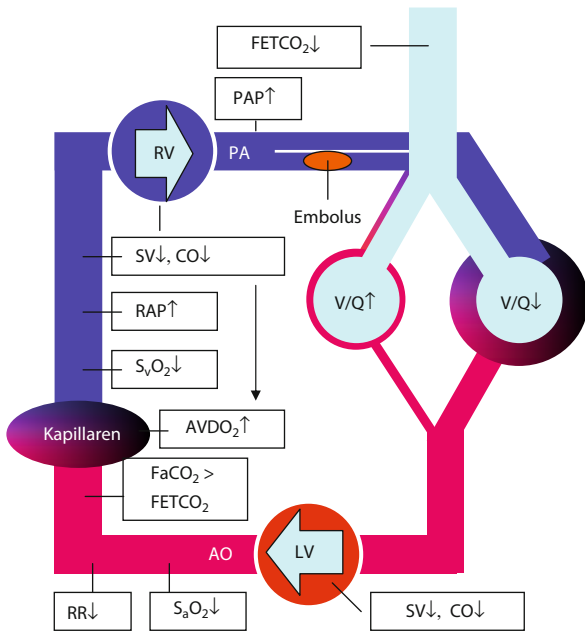
#### Folgen der Lungenembolie

Infolge einer Verlegung der Pulmonalarterien erhöht sich der pulmonale Gefäßwiderstand. Dies führt zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und in weiterer Folge zu einem Abfall des Herzminutenvolumens (■ Abb. 9.52). Der Gasaustausch ist dadurch gestört, dass ein Teil der belüfteten Lungenareale nun nicht mehr perfundiert wird und somit die Totraumventilation steigt (»high V/Q«, erhöhte Atemarbeit). Andererseits erhöht sich die Perfusion der von der Embolie ausgesparten Areale. Hier verkürzt sich die Gasaustauschzeit, das Verhältnis aus Perfusion und Ventilation verschiebt sich zugunsten der Perfusion (»low V/Q«) und es resultiert eine Hypoxämie. Durch Ausschüttung von Mediatoren wie Serotonin kann eine zusätzliche pulmonalarterielle Vasokonstriktion sowie eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden. Dies kann die Symptomatik der Lungenembolie verschleiern und z. B. zur Fehldiagnose einer COPD-Exazerbation führen.

Bei schweren Lungenembolien kommt es zu einer zunehmenden Funktionseinschränkung der rechten Herzkammer. Ein normaler rechter Ventrikel kann einen pulmonalen Mitteldruck >40 mmHg nur kurze Zeit aufbringen, bevor er endgültig dekompenziert. Dies kündigt sich durch eine Dilatation des rechten Ventrikels, eine Verminderung seines Schlagvolumens sowie den Anstieg des rechtsatrialen Drucks an (■ Abb. 9.52). Mit zunehmendem Rechtsherzversagen kommt es zu einer verminderten Füllung des linken Ventrikels. Dadurch sinkt der systemische Blutdruck ab, was allerdings durch eine sympathoadrenale Gegenregulation teilweise kompensiert wird. Diese ist erkennbar an einer peripheren Vasokonstriktion und einem Anstieg der Herzfrequenz.

### 9.3.2 Epidemiologie

Die alterskorrigierte Sterblichkeit an der Lungenembolie hat sich in den vergangenen 20 Jahren etwa halbiert (Horlander et al. 2003). Dies ist vermutlich auf die zunehmende Verbreitung der Thromboseprophylaxe und den zunehmenden Einsatz von oralen Antikoagulantien



**Abb. 9.52.** Konsequenzen der akuten Lungenembolie für Hämodynamik und Gasaustausch. AO Aorta,  $AVDO_2$  arteriovenöse Sauerstoffdifferenz,  $CO$  Herzminutenvolumen,  $FaCO_2$  arterielle  $CO_2$ -Konzentration,  $FETCO_2$  endexpiratorische  $CO_2$ -Konzentration, LV linker Ventrikel, PA Pulmonalarterienstamm, PAP pulmonalarterieller Druck, RAP rechtsatrialer Druck (=zentraler Venendruck), RV rechter Ventrikel, SV Schlagvolumen,  $S_vO_2$  zentralvenöse Sauerstoffsättigung,  $V/Q$  Verhältnis aus Ventilation und Perfusion

im höheren Lebensalter zurückzuführen. Die Opfer von Lungenembolien weisen häufig Komorbiditäten auf. Die häufigsten sind Thrombophlebitis, Frakturen und sonstige Traumata, postoperative Komplikationen, Krebserkrankungen und chronisch inflammatorische Darmerkrankungen, wie aus dem amerikanischen Sterberegister hervorgeht (Horlander et al. 2003).

Die Mortalität an Lungenembolien ist sehr stark altersabhängig und weist eine zunehmende Steigerung bis in die höchsten Altersklassen auf. Es ist überraschend, dass die alterskorrigierte Mortalität bei Männern um ca. 20–30% höher liegt als bei Frauen. Eine aktuelle Analyse zeigte, dass das Rezidivrisiko bei Männern ca. 50% höher als für Frauen ist, wenn nach einer oralen Antikoagulation wegen einer Thromboembolie die Antikoagulation wieder beendet wird. Diese Benachteiligung des männlichen Geschlechts ist möglicherweise auf die höhere Raucherrate, COPD-Rate und Rate an arterieller Verschlusskrankheit zurückzuführen (s. Risikofaktoren).

### Risikofaktoren

Patienten mit einer Lungenembolie haben häufig nachweisbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer ve-

nösen Thrombose, die zum Zeitpunkt des Ereignisses existierten oder diesem wenige Tage bis Wochen vorausgingen. Häufig liegt eine Kombination von Risikofaktoren vor.

Ein hohes Alter ist per se ein starker Risikofaktor für die Lungenembolie (20-faches Risiko von 80-jährigen im Vergleich zu 40-jährigen Personen). Weitere Risikofaktoren sind die Immobilisation, operative Eingriffe während der letzten 3 Monate, eine Vorgeschichte mit Thrombosen bzw. Lungenembolien, Krebserkrankungen, chronische Lungenkrankheiten, chronische Herzkrankheiten und Schlaganfall (s. Übersicht). Ganz allgemein haben Patienten mit Erkrankungen der systemischen Arterien ein erhöhtes Lungenembolierisiko. Das könnte durch eine endotheliale Dysfunktion als gemeinsamem Faktor erklärt werden.

### Risikofaktoren für Lungenembolie

- Höheres Alter
- Immobilisation, Trauma, Operation
- Thrombose oder Embolie in der Anamnese
- Krebs
- COPD
- Rauchen (>25 Zigaretten/Tag)
- Adipositas (BMI >29)
- Phospholipidantikörper
- prothrombotische Faktoren: Prot S, Prot C, AT-III-Mangel, Prothrombinmutation, Faktor-V-Leiden-Mutation, erhöhtes Homocystein

#### Besondere Risikofaktoren für Frauen:

- Schwangerschaft, Wochenbett
- orale Kontrazeptiva, Hormonsubstitution

Ein recht bedeutsamer, wenn auch seltener Risikofaktor sind hochtitrige Phospholipidantikörper (Cardiolipin-Ak,  $\beta$ -2-Glykoprotein-Ak, Annexin-Ak), die sich mit venösen und/oder arteriellen Thromboembolien manifestieren können (»Lupus-antikoagulans-Syndrom«). Betroffene Frauen entwickeln besonders in der Schwangerschaft thromboembolische Ereignisse und neigen stark zu Fehlgeburten.

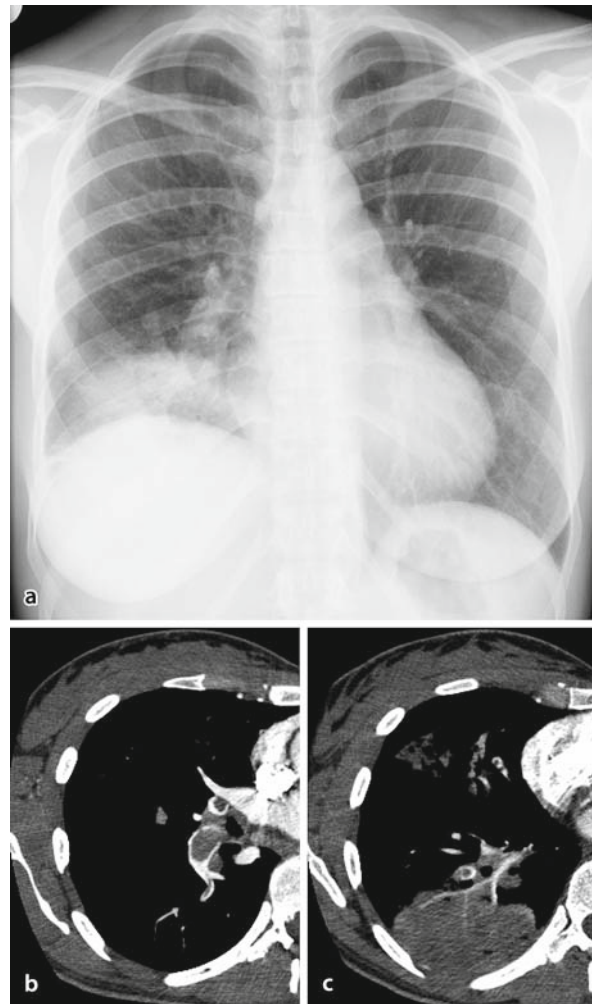
Insbesondere für Frauen wurden weitere prothrombotische Faktoren evaluiert, die das Risiko einer Thromboembolie erhöhen. Zu den häufigsten zählen erhöhte Faktor-VIII-Spiegel im Blut und die Faktor-V-Leiden-Mutation. Allerdings werden gerade diese Faktoren auch häufig bei gesunden Kontrollen gefunden. Bedeutsam sind auch die Prothrombin-B20210A-Mutation und erhöhte Homocysteinspiegel.

Bei gebärfähigen Frauen erhöhen ein Mangel an Protein S, Protein C oder AT-III das Lungenembolierisiko

etwa um das 10-fache. Orale Kontrazeptiva erhöhen das Risiko etwa um das 2-fache. Ganz allgemein erhöhen Schwangerschaft bzw. Wochenbett das Lungenembolierisiko etwa um das 5-fache. Wenn gleichzeitig weitere Risikofaktoren vorhanden sind, kann ein hohes Risiko (bis 40%) für thromboembolische Komplikationen in bzw. kurz nach der Schwangerschaft bestehen, das eine prophylaktische Antikoagulation für die Zeit von Schwangerschaft und Wochenbett rechtfertigen kann.

### 9.3.3 Diagnostik

Die Beschwerden und Befunde bei akuter Lungenembolie sind leider häufig uncharakteristisch (s. Übersicht). Die meisten Patienten klagen über Dyspnoe und Tachypnoe, einige über Husten, thorakale Schmerzen, Hämoptysen oder Synkopen. Die Mehrzahl der Patienten zeigt einen pathologischen Befund in der Thoraxübersichtsaufnahme (Zwerchfellhochstand, Atelektasen bzw. Infiltrate; **Abb. 9.53**) und überwiegend liegt eine Hypoxämie vor. Die Hälfte der Patienten hat ein pathologisches EKG mit Zeichen der Rechtsherzbelastung (inkompletter Rechtsschenkelblock, Vektordrehung nach rechts [R/S-Verhältnis in Ableitung I wird kleiner], ST-Veränderungen in V1–V4). Betrachtet man nun aber alle Patienten, die mit Verdacht auf Lungenembolie untersucht werden, so haben leider auch viele Patienten ohne Lungenembolie dieselben Beschwerden und Befunde. Lediglich typische EKG-Veränderungen kommen bei diesen Patienten deutlich seltener vor.



**Abb. 9.53a–c.** Akute Thromboembolie im rechten Unterlappen. **a** Die Thoraxaufnahme zeigt rechts einen Zwerchfellhochstand mit stumpfem Zwerchfellwinkel und ein basales Infiltrat. **b** Das Spiral-CT zeigt in Hilushöhe mehrere umflossene Thromben in der rechten Unterlappen- und Oberlappenarterie und in **c** einen basalen Lungeninfarkt (»Infarktpneumonie«)

#### Beschwerden und Befunde bei Lungenembolie

Die Häufigkeit bei nachgewiesener versus ausgeschlossener Lungenembolie ist in Klammern angegeben (nach Stein et al. 1991).

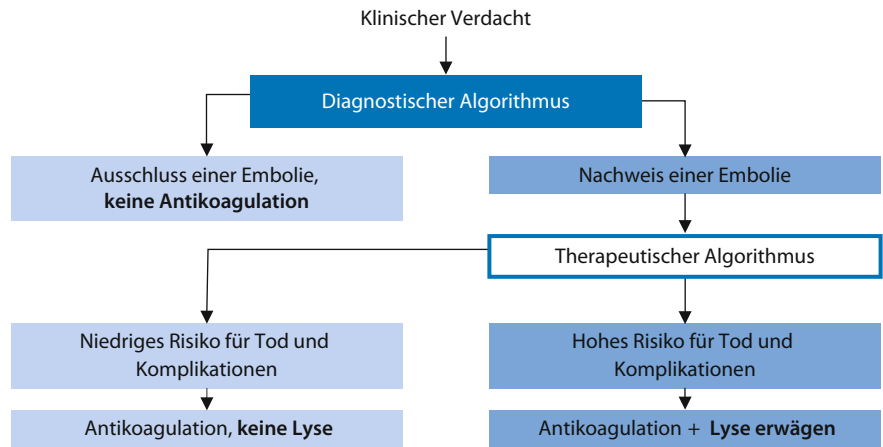
- Dyspnoe (80 vs. 59%)
- Tachypnoe (70 vs. 68%)
- Husten (20 vs. 25%)
- Hämoptysen (11 vs. 7%)
- Synkope (19 vs. 11%)
- Zwerchfellhochstand (36 vs. 25%)
- Atelektase/Infiltrat (49 vs. 45%)
- Hypoxämie (75 vs. 81%)
- EKG RV Belastung (50 vs. 12%)

phie galt bis vor kurzem als Goldstandard zum Nachweis einer Lungenembolie. Diese Methode ist jedoch nur noch in wenigen Krankenhäusern rund um die Uhr verfügbar und die technische Qualität ist stark untersucherabhängig. Daher wird sie nur noch selten als bevorzugte Nachweismethode eingesetzt.

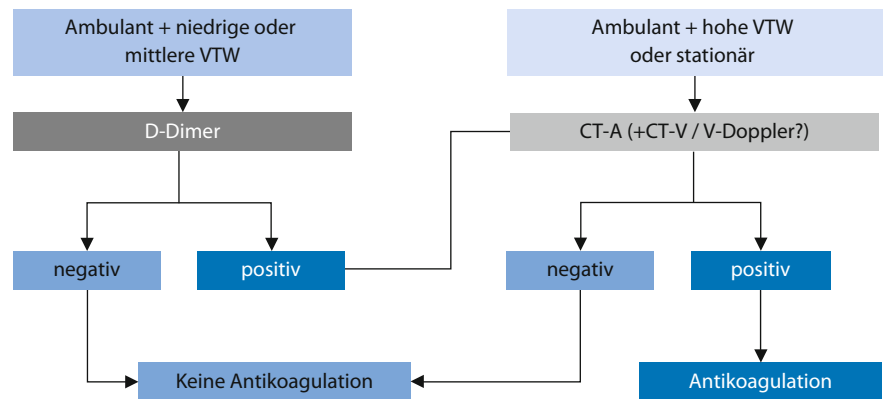
Zu den spezifischen Nachweismethoden für eine Lungenembolie zählt die CT-Angiographie der Lungengefäße, die Perfusionsszintigraphie der Lunge und der D-Dimer-Spiegel im Blut. Zum spezifischen Nachweis von venösen Thrombosen eignen sich die Dopplersonographie der Venen und die Phlebographie. Die Pulmonalisangiogra-

#### Klinische Algorithmen

In den vergangenen Jahren wurden evidenzbasierte Algorithmen entwickelt, die sich mehr oder weniger weltweit durchgesetzt haben (**Abb. 9.54**). Die diagnostischen Algorithmen dienen dazu, Patienten zu identifizieren, bei denen ohne Risiko auf eine Antikoagulation



■ **Abb. 9.54.** Algorithmus für das Management der akuten Lungenembolie



■ **Abb. 9.55.** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Thromboembolie. Positives D-Dimer >500 µg/L, CT-A CT-Angiographie, CT-V CT-Venographie, VDoppler Doppleruntersuchung der tiefen Beinvenen

verzichtet werden kann. Die therapeutischen Algorithmen beschreiben, bei welchen Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie eine Lysetherapie erwogen werden sollte.

### Diagnostischer Algorithmus

Wenn klinisch der Verdacht auf eine Lungenembolie geäußert wird, so bestätigt sich dies nur in ca. einem Drittel der Fälle, während in zwei Dritteln eine Embolie ausgeschlossen wird. Der diagnostische Algorithmus soll möglichst einfach und sicher die Patienten identifizieren, die keine Lungenembolie haben und daher keine Antikoagulation benötigen (■ Abb. 9.55).

Die evidenzbasierten Daten aus den vergangenen Jahren bauen stets den diagnostischen Algorithmus auf der »klinischen Vortestwahrscheinlichkeit« für eine Lungenembolie auf. Diese wird anhand eines Fragebogens ermittelt, der ohne technische Hilfsmittel am Krankenbett in weniger als 5 Minuten beantwortet werden kann. In

den meisten Studien kam der »Wells-Score« zum Einsatz (■ Tab. 9.10).

Für ambulante Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit gilt, dass ein negatives D-Dimer (<500 µg/l) eine Thromboembolie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Diese Patienten benötigen keine Antikoagulation. Bei mittlerer oder hoher Vortestwahrscheinlichkeit und bei hospitalisierten Patienten ist ein negatives D-Dimer dagegen nicht ausreichend sicher und man kann ganz auf die Bestimmung verzichten. Stattdessen wird eine CT-Angiographie empfohlen. Diese Untersuchung kann um eine CT-Venographie erweitert werden, indem bis zu den Knien mit dem CT untersucht wird, nachdem das Kontrastmittel die Körpervenen auch in der unteren Körperhälfte erreicht hat. Dies erhöht die Sensitivität zwar signifikant, der klinische Stellenwert ist aber noch nicht hinreichend belegt.

Ist eine CT-Untersuchung nicht möglich (Kontrastmittelunverträglichkeit, Niereninsuffizienz), kann alternativ eine Perfusionsszintigraphie der Lungen durch-

**Tab. 9.10.** Vortestwahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie nach Wells. Der Wells-Score kann in wenigen Minuten am Krankenbett erhoben werden. (Nach Wells et al. 2001)

	Punkte
Klinische Zeichen und Symptome einer tiefen Venenthrombose (objektiv gemessene Umfangsdifferenz 10 cm unter tub. Tibiae $\geq 3$ cm) mit Druckschmerz über den tiefen Venen*	3
Herzfrequenz $>100/\text{min}$	1,5
Hämoptysen	1
Zuletzt $\geq 3$ Tage bettlägrig oder größere OP in den letzten 3 Monate oder OP in den letzten 4 Wochen	1,5
Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte	1,5
Aktive Krebserkrankung (kurative oder palliative Behandlung im letzten $\frac{1}{2}$ Jahr)	1
Alternative Diagnose mindestens so wahrscheinlich wie Thromboembolie	-3
Auswertung: Gesamtsumme der Punkte $<2$ : Lungenembolie ist unwahrscheinlich $2-6$ : mittlere Wahrscheinlichkeit $>6$ : Lungenembolie ist sehr wahrscheinlich	

\*Bei Symptomen in beiden Beinen zählt das stärker symptomatische Bein.

geführt werden. Wenn die genannten Methoden einen eindeutig positiven oder negativen Befund liefern, ist das ausreichend sicher für eine Therapieentscheidung. Leider liefern über die Hälfte der szintigraphischen Befunde keine eindeutigen Aussagen. Auch die CT-Angiographie bleibt in 10–20% der Fälle unsicher. Mehrzeilige Geräte erhöhen zwar die Sensitivität der Methode, sie kann aber niemals die 100%-Marke erreichen. Bei unsicheren Befunden werden weitere Methoden verwendet (Venendoppler, Szintigraphie, Pulmonalisangiographie). Die Kernspinaangiographie der Pulmonalgefäße ist eine weitere alternative Methode. Bei Niereninsuffizienz wird jedoch auch vor den hierfür verwendeten Kontrastmitteln gewarnt.

Wenn mittels CT-Angiographie oder mittels Lungenszintigraphie eine Lungenembolie ausgeschlossen wurde, so kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden. Es gibt mittlerweile mehrere Studien, die das Risiko untersucht haben, eine akute Lungenembolie zu erleiden, nachdem zuvor mittels CT-Angiographie, Perfusionsszintigraphie oder Pulmonalisangiographie eine Lungenembolie ausgeschlossen und der Patient deshalb nicht antikoaguliert wurde. Dieses Risiko liegt für die CT-Angiographie bei 1–2%. Dies ist vergleichbar mit dem entsprechenden Risiko nach Pulmonalisangiographie (1,4%). Wenn bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit ein negatives D-Dimer vorliegt, so liegt das Risiko ebenfalls bei ca. 1%.

### 9.3.4 Management der akuten Lungenembolie

Das American College of Chest Physicians (ACCP) hat im Jahre 2004 evidenzbasierte Therapieleitlinien

für die Antikoagulation bei venöser Thromboembolie herausgegeben (Buller et al. 2004). Der Evidenzgrad (A: höchste Evidenz, B: mittlere Evidenz, C: »Expertenmeinung«) spiegelt die Datenlage in der Literatur wieder, wobei für den Evidenzgrad A mindestens 2 randomisierte kontrollierte Studien mit übereinstimmendem Ergebnis vorliegen müssen. Der Empfehlungsgrad (1: übereinstimmend empfohlen bis 3: übereinstimmend nicht empfohlen) spiegelt die Meinung der Autoren der Leitlinie wieder.

Der Zielwert der Antikoagulation liegt für alle Patienten mit akuter Lungenembolie bei INR 2,0–3,0 (1A). Die empfohlene Dauer der Antikoagulation ist aber von den Randbedingungen zum Zeitpunkt des Ereignisses abhängig. Sofern ein auslösender Mechanismus vorlag, der mittlerweile nicht mehr existiert (z. B. eine Operation), wird für 3 Monate antikoaguliert (1A).

Ist kein identifizierbarer Auslöser vorhanden (»idiopathische Thromboembolie«), werden 6–12 Monate empfohlen (1A), es kann aber auch eine lebenslange Antikoagulation erwogen werden (2A). Handelt es sich um eine Rezidivembolie, wird eine lebenslange Antikoagulation empfohlen (2A).

Betrifft die Thromboembolie einen Krebspatienten, wird ein niedermolekulares Heparinoid für 3–6 Monate empfohlen (1A) und ansonsten eine lebenslange Antikoagulation (1C).

Liegt ein Phospholipidantikörper oder eine Kombination von mehreren anderen prothrombotischen Faktoren vor, wird die Antikoagulation für mindestens 12 Monate empfohlen (1C+). Eine lebenslange Antikoagulation kann erwogen werden (2C).

Liegt nur ein prothrombotischer Faktor vor (AT III, Prot S, Prot C, Faktor V usw.) wird die Antikoagulation von 3 auf 6–12 Monate ausgedehnt (1A). Auch eine lebenslange Antikoagulation kann erwogen werden (2C).

### Abschätzung des Rezidivrisikos nach Absetzen einer Antikoagulation

Wenn 4 Wochen nach Beendigung der Antikoagulation die D-Dimer-Werte pathologisch erhöht sind, so ist das Risiko für ein Rezidivereignis hoch. Dies kann als Argument dienen, die Antikoagulation wieder einzuleiten.

### Akutes Management der Thromboembolie

Wenn der begründete Verdacht auf eine akute Thromboembolie besteht, sollte der Patient sofort heparinisiert werden, auch wenn noch kein Nachweis vorliegt (1C+). Aus pragmatischen Gründen eignet sich dazu am besten ein gewichtsadaptiertes, fraktioniertes Heparinoid in therapeutischer Dosierung. Zeigt die weitere Diagnostik eine Thromboembolie, wird diese Therapie fortgesetzt und am nächsten Tag mit einer oralen Antikoagulation begonnen (1A). Ansonsten wird die therapeutische Heparinisierung wieder beendet.

Anders als früher üblich, wird eine rasche Mobilisierung empfohlen, sofern es der Patient klinisch toleriert (1B). Die routinemäßige Verwendung von Vena-cava-Filtern wird nicht empfohlen (1A). Nur bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation oder Reembolien trotz Antikoagulation wird diese Maßnahme empfohlen (2C).

### Lyseindikation

Für die Lyseindikation ist entscheidend, wie hoch das Risiko einzuschätzen ist, dass der Patient an dem thromboembolischen Ereignis stirbt oder Komplikationen wie

Notfalllyse, Katecholamininfusion, Reanimation und Beatmung erleidet. Seit Einführung der Lysetherapie vor ca. 50 Jahren sind immer wieder die lebensrettenden Effekte einer Lysetherapie bei der schweren Lungenembolie beschrieben worden. Die Lyse reduziert die Mortalität solcher Patienten um mindestens 50% (Wan et al. 2004). Werden dagegen nur Studien betrachtet, in denen Lungenembolien mit hämodynamischer Instabilität ausgeschlossen wurden, so zeigt die Lysetherapie keine Vorteile (Wan et al. 2004).

Aus randomisierten kontrollierten Studien wissen wir, dass unter einer Lysetherapie, verglichen mit Heparin allein, mit 13% mehr Blutungskomplikationen zu rechnen ist, davon 3% schwer und 0,3% Hirnblutungen (Wan et al. 2004). Frühere Studien haben allerdings bis zu 4% Hirnblutungen unter Lysetherapie beschrieben. Daher gilt die Faustregel, dass sich eine Lysetherapie rechtfertigen lässt, wenn das Mortalitätsrisiko des embolischen Ereignisses über 5% ist. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, das Mortalitätsrisiko rasch und zielsicher abzuschätzen. Dazu ist es hilfreich, 4 klinische Schweregrade zu unterscheiden (■ Tab. 9.11).

Bei der *fulminanten* Lungenembolie besteht ohne Lysetherapie nur eine geringe Überlebenschance. Die Indikation für eine Lysetherapie kann somit als gesichert gelten. Trotz Reanimation und Lyse liegt die Krankenhausmortalität bei 65% (Kasper et al. 1997a).

Die *massive* Lungenembolie ist durch hämodynamische Instabilität charakterisiert. Dabei beträgt der systemische systolische Blutdruck <90 mmHg oder er ist um >40 mmHg abgefallen. In dieser Situation liegt die Krankenhausmortalität trotz aller Maßnahmen bei 25% (Kasper et al. 1997). Somit kann hier eine Lyseindikation ebenfalls als gesichert gelten. Dies ist auch das Ergebnis einer großen Metaanalyse zu diesem Thema (Wan et al. 2004).

Bei der *submassiven* Lungenembolie liegt das Mortalitätsrisiko bei ca. 8%. Bei diesem Schweregrad ist es be-

■ Tab. 9.11. Klinischer Schweregrad der Lungenembolie. (Mod. nach Grosser)

Schweregrad	I (klein)	II (submassiv)	III (massiv)	IV (fulminant)
Verlegung der PA Strombahn*	<30%	30–50%	50–70%	>70%
Symptome	Leicht, kurzfristig bzw. fehlend	Anhaltend leichtergradig	Anhaltend schwerergradig	Schock, Kreislaufstillstand
RR systolisch	Normal	Normal bis leicht erniedrigt	<90 mmHg oder Abfall >40 mmHg	Stark erniedrigt bzw. fehlend
Rechter Ventrikel	Keine Dilatation	Teilweise Funktion↓ bzw. Dilatation	Stets Funktion↓ bzw. Dilatation	Balloniert
Hospitalmortalität**	<1%	8%	25%	65%

PA pulmonalarteriell, RV rechter Ventrikel; \* nach Miller-Score; \*\* nach Daten von Kasper et al. 1997



sonders schwierig, die Lyseindikation korrekt zu stellen, weil hier eine Lyse ohne weitere Vorselektion nach dem Mortalitätsrisiko keine Vorteile bringt (s. Prognosemarker; Wan et al. 2004).

Bei der *kleinen* Lungenembolie besteht kein signifikantes Mortalitätsrisiko, daher kommt eine Lysetherapie nicht infrage.

### Prognosemarker

In den vergangenen Jahren wurden Prognosemarker identifiziert, die es erlauben, das Mortalitätsrisiko besser abzuschätzen. Von besonderer Bedeutung sind die Biomarker »brain-natriuretic peptide« (BNP) und das Troponin T bzw. Troponin I (TNT, TNI). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Lungenemboliepatienten ein Überleben von praktisch 100% haben, wenn das BNP bzw. Troponin nicht erhöht ist. Sind diese Werte erhöht, so entscheidet die rechtsventrikuläre Dysfunktion über das Mortalitätsrisiko. Liegt eine rechtsventrikuläre Dilatation bzw. Funktionseinschränkung vor, so liegt die Mortalität bei ca. 8%. Für die anderen Patienten liegt es <1%. Daraus leitet sich der therapeutische Algorithmus ab (Abb. 9.56).

### Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion

In den meisten Studien wurde zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion die Echokardiographie benutzt.

Die größte vorliegende Studie (ICOPER; Goldhaber et al. 1999) benutzte das Vorhandensein einer Hypokinesie der rechtsventrikulären Wand als Kriterium und konnte zeigen, dass dieses geeignet ist, eine hohe Mortalität vorherzusehen. Weitere echokardiographische Zeichen umfassen die paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums, eine vergrößerte Trikuspidalklappeninsuffizienz mit erhöhtem systolischem Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof oder die Dilatation der Vena cava inferior ohne Kollaps während der Inspiration (Abb. 9.57). Wenn ein sehr hoher systolischer Trikuspidalgradient vorliegt (>65 mmHg), muss allerdings mit einer vorbestehenden pulmonalen Hypertonie gerechnet werden, die die Diagnostik eines akuten Ereignisses massivgradig erschwert (Kap. 9.2).

Eine alternative Methode zur Abschätzung der rechtsventrikulären Dilatation ist das Angio-CT der Lunge, bei dem der kontrastmittelgefüllte rechte Ventrikel stets mit dargestellt wird. Es konnte gezeigt werden, dass eine Dilatation des rechtsventrikulären Querdurchmessers in Relation zum linken Ventrikel im 4-Kammerblick (RV/LV>0,9) ein unabhängiges Zeichen einer ungünstigen Prognose darstellt (Abb. 9.57).

Auch die Kernspintomographie erlaubt eine sehr genaue Darstellung der rechtsventrikulären Volumina, der Wandbeweglichkeit und der Funktion. Die Dauer der Untersuchung und die Verfügbarkeit der Methode schließen aber die routinemäßige Verwendung dieser Technik zur Abschätzung einer Lyseindikation aus.

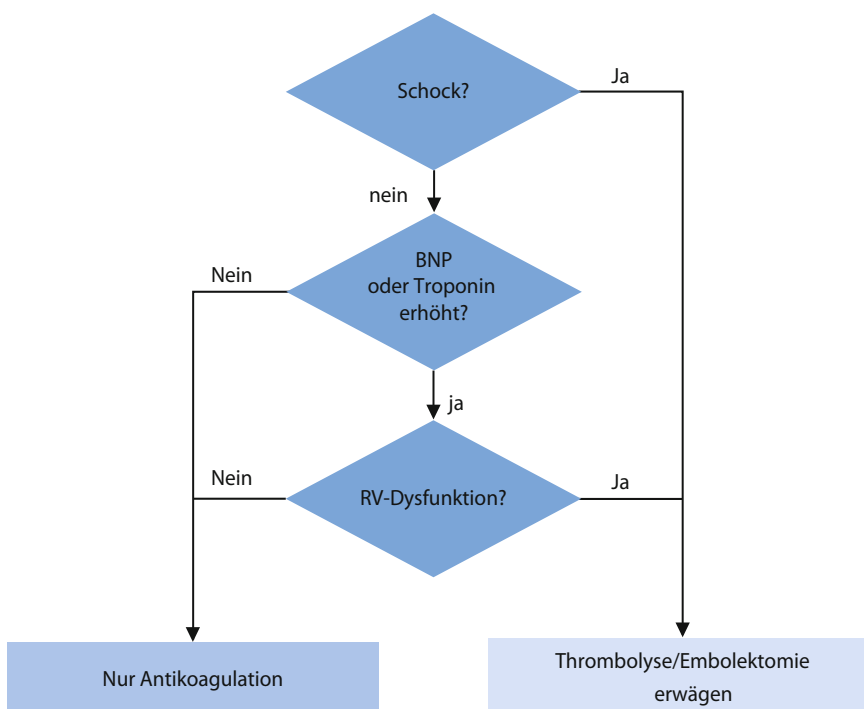
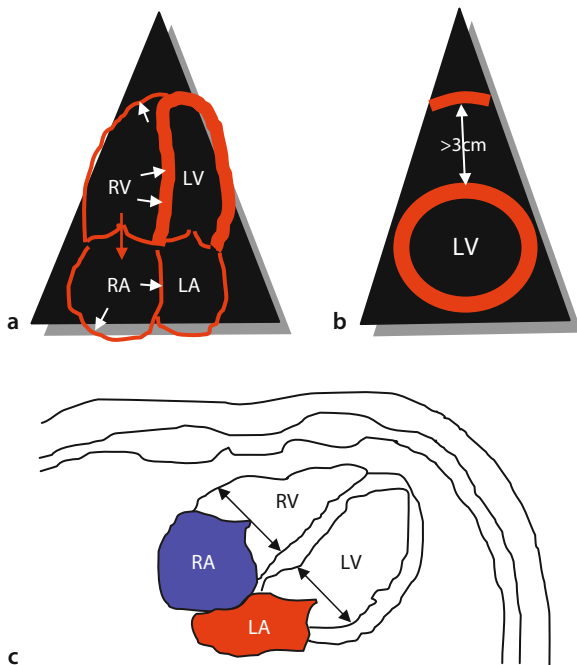


Abb. 9.56. Therapeutischer Algorithmus bei akuter Lungenembolie. BNP »brain-natriuretic peptide«, RV rechter Ventrikel



**Abb. 9.57.** Nachweis der rechtsventrikulären Belastung. **a** Mittels Echokardiographie Nachweis der rechtsventrikulären Dilatation und Beurteilung der Kontraktibilität im apikalen Vierkammerblick. **b** In der parasternalen kurzen oder langen Achse Beurteilung der RV-Dilatation und der paradoxen Septumbewegung (M-Mode). **c** Beurteilung des RV-Durchmessers im CT. Messung in Höhe der Klappenspitzen.  $RV/LV > 0,9$  weist auf eine ungünstige Prognose hin. LA linker Vorhof, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, RV rechter Ventrikel

### Management bei vorhandener Lyseindikation

Wenn eine Lungenembolie die mit Abstand wahrscheinlichste Diagnose ist und der Patient einen akuten Kreislaufstillstand erleidet, muss sofort die Herzdruckmassage eingeleitet werden (Abb. 9.56). Unter der Reanimation erfolgt die Lysetherapie. Die orientierende Echokardiographie während der Reanimation kann sehr hilfreich sein. Hat der Patient keinen Kreislaufstillstand, befindet sich aber im Schock, wird der Kreislauf durch Volumengabe und Katecholamine gestützt (besonders bewährt hat sich ein Noradrenalinperfusor) und die Lysetherapie eingeleitet. Ist der Patient kreislaufstabil, werden die prognoserelevanten Parameter geprüft (TNI oder BNP plus Echokardiographie). Wird eine schlechte Prognose angezeigt, muss eine Lysetherapie erwogen werden.

**!** Auf zentral venöse Zugänge und arterielle Punktionen sollte bei Verdacht auf Lungenembolie grundsätzlich verzichtet werden.

Gegenwärtig wird als Lyse praktisch nur noch »tissue plasminogen aktivator« (TPA) verwendet. Dazu werden

10–20 mg akut i.v. appliziert und die restlichen 80–90 mg über die nächsten 1,5–2 h gleichmäßig infundiert. Gleichzeitig wird eine therapeutische Heparinisierung vorgenommen.

### Alternativen zur Lysetherapie

Wenn ein Patient eine absolute Kontraindikation gegen eine Lysetherapie aufweist (Hirnblutung, neurochirurgische Operation, Sectio caesarea), kommt als Alternative zur Lysetherapie eine Embolektomie der A. pulmonalis infrage. Dieses Verfahren wurde von Trendelenburgs Schüler Martin Kirschner 1924 erstmals erfolgreich durchgeführt. Seinerzeit musste das Verfahren noch ohne Herzlungenmaschine angewendet werden und wies eine erschreckend hohe Mortalität auf. Aktuelle Daten aus den USA zeigen, dass bei geeigneter Infrastruktur und optimaler interdisziplinärer Zusammenarbeit die Embolektomie ein recht sicheres und erstaunlich erfolgreiches Verfahren darstellt, um Patienten vor dem Tod im Rechts-herzversagen zu bewahren.

### Literatur

- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl):4015–4285
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353(9162):1386–1389
- Gosser KD (1980) Lung embolism – Diagnosis and differential therapeutic problems. *Internist* 21(5):273–282
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV (2003) Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 163(14):1711–1717
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Gresser KD et al. (1997a) Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30(5):1165–1171
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H (1997b) Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*; 77(4):346–349
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT et al. (1991) Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100(3):598–603
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW (2004) Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 110(6):744–749
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. (2001) Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 135(2):98–107

## 9.4 Fehlbildungen der Lungengefäße

F. Grimminger, D. Schranz, W. Seeger

### 9.4.1 Einteilung

Veränderungen der Lungengefäße können bei einer Vielzahl von kongenitalen Fehlbildungen beobachtet werden, treten aber auch als erworbene Krankheitsbilder klinisch in Erscheinung. Die folgende Einteilung orientiert sich an der anatomischen Lokalisation der Gefäßveränderungen und umfasst 3 Gruppen.

#### Einteilung der Fehlbildungen der Lungengefäße

##### Anomalien der Lungenarterien:

- Fehlen des Pulmonalarterienhauptstamms oder der zentralen Pulmonalarterien
- proximale Unterbrechung der Pulmonalarterien (rechts/links)
- anomaler Ursprung der linken Pulmonalarterie aus der rechten Pulmonalarterie
- Pulmonalarterienstenose
- kongenitale Aneurysmen der Pulmonalarterie
- Fehlmündung eines Pulmonalarterienasts in den linken Vorhof

##### Anomalien der Lungenvenen:

- kongenitale und erworbene Pulmonalvenenobstruktionen
- Varikosis der Pulmonalvenen
- totale und partielle Fehleinmündungen der Lungenvenen ins rechte Herz

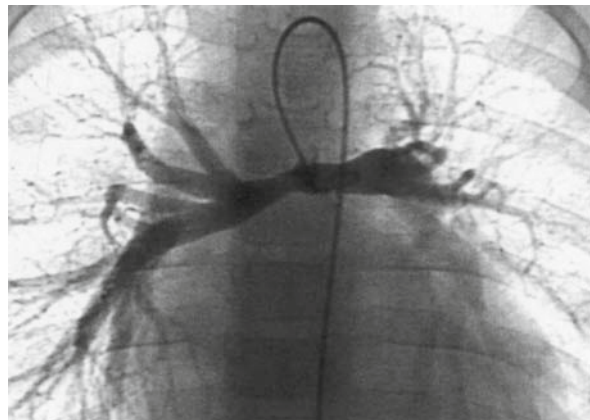
##### Kombinierte Anomalien von Venen und Arterien der Lunge:

- hypogenetische Lunge (Scimitar-Syndrom)
- pulmonalarteriovenöse Fisteln
- systemisch pulmonalvaskuläre Fisteln einschließlich bronchopulmonale Fisteln
- bronchopulmonale Sequestration

### 9.4.2 Anomalien der Lungenarterien

#### Fehlen des Pulmonalarterienhauptstamms oder der zentralen Pulmonalarterien

Diese Fehlbildungen treten anatomisch in verschiedenen Unterformen auf. In einigen Fällen ist die Hauptarterie atretisch, entweder in ihrem proximalen Anteil oder aber über ihrer gesamten Länge. Im letzteren Fall zeigt ein bindegewebiger Strang ihre normale Position an. Die rechte



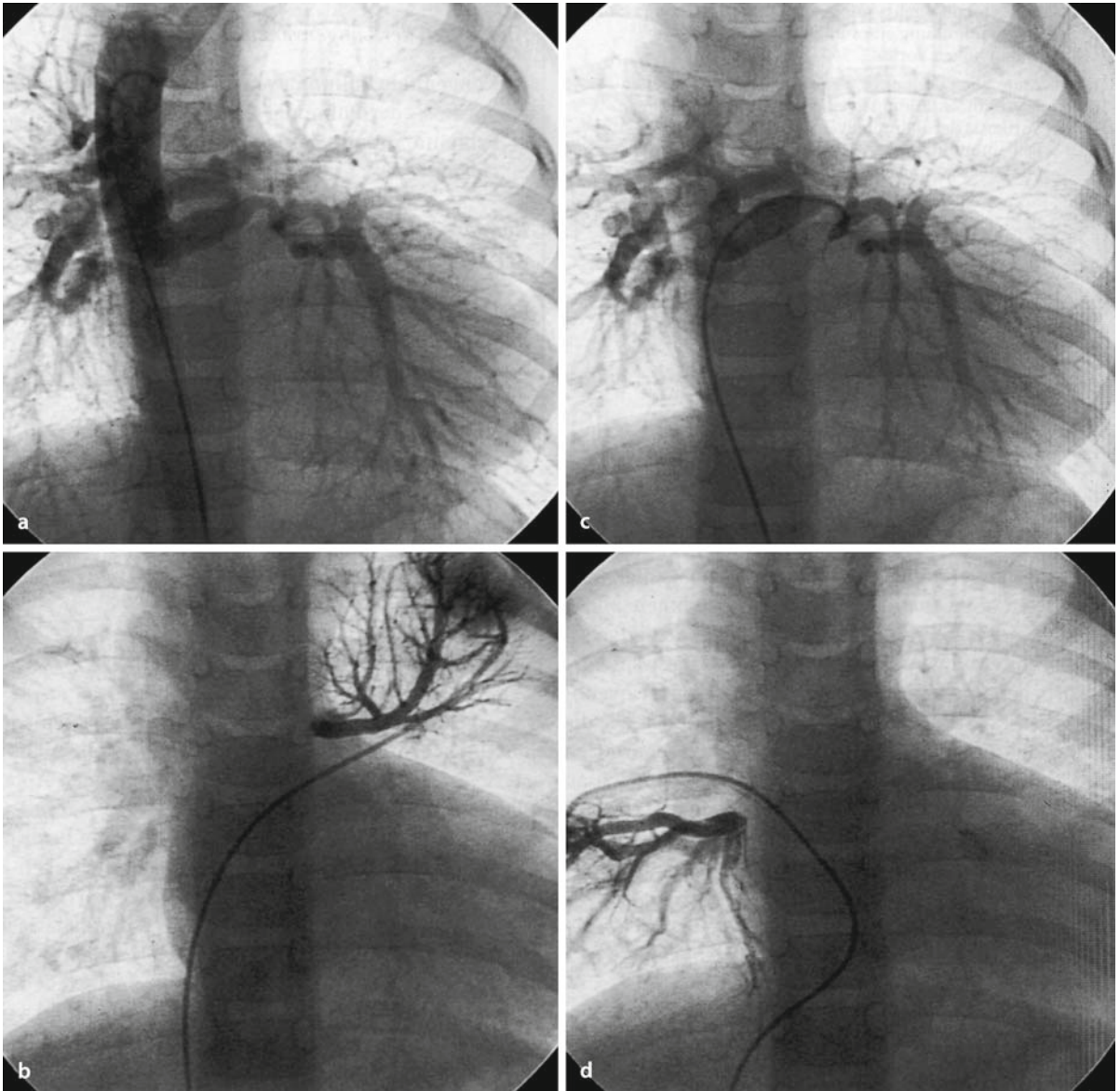
■ **Abb. 9.58.** Darstellung zentraler Pulmonalarterien ohne Pulmonalarterienstamm über eine retrograde Katheterplatzierung über einen postnatal angelegten aortopulmonalen Shunt (anterioposteriorer Strahlengang)

und die linke Pulmonalarterie liegen in ihrer normalen Position und sind meist mit der Aorta durch einen Ductus arteriosus verbunden (Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; ■ **Abb. 9.58**). In anderen Fällen fehlen die gesamten zentralen Pulmonalgefäße, die Lungenperfusion erfolgt über direkte (ausgehend von der descendierenden Aorta) und indirekte (ausgehend von den Kopfhalsgefäßen) aortopulmonale Kollateralgefäße (»major arterio-pulmonary collateral arteries«, MAPCA; ■ **Abb. 9.59**).

**Truncus arteriosus communis.** Beim persistierenden Truncus arteriosus communis (TAC) entspringt eine große Arterie mit einer singulären Semilunarklappe dem Herzen, ein Ventrikelseptumdefekt ist obligat. Man unterscheidet 4 Typen. Beim häufigsten Typ (TAC Ia) erfolgt der pulmonale Blutzfluss durch eine unter systemischem Blutdruck stehende Abzweigung unmittelbar oberhalb des einzelnen aus dem Herzen entspringenden arteriellen Gefäßes (■ **Abb. 9.60**). Die Prognose dieser Fehlbildungen ist abhängig von der Funktionstüchtigkeit der gemeinsamen Semilunarklappe und der Entwicklung der Pulmonalgefäße. Eine Frühsterblichkeit in der Kindheit aufgrund einer pulmonalen Hypertonie sollte durch eine Frühkorrektur innerhalb der ersten 3 Lebensmonate vermieden werden. Die operative Strategie hängt von den anatomischen Gegebenheiten bei den jeweiligen Subtypen dieser kardiovaskulären Fehlbildung ab, sie erfolgt in spezialisierten Kinderherzzentren.

#### Proximale Unterbrechung der rechten oder der linken Pulmonalarterie

Bei dieser Art von Gefäßfehlbildungen ist eine der beiden Pulmonalarterien entweder durch eine fokale Stenose oder durch ein atretisches Segment unterbrochen bzw.



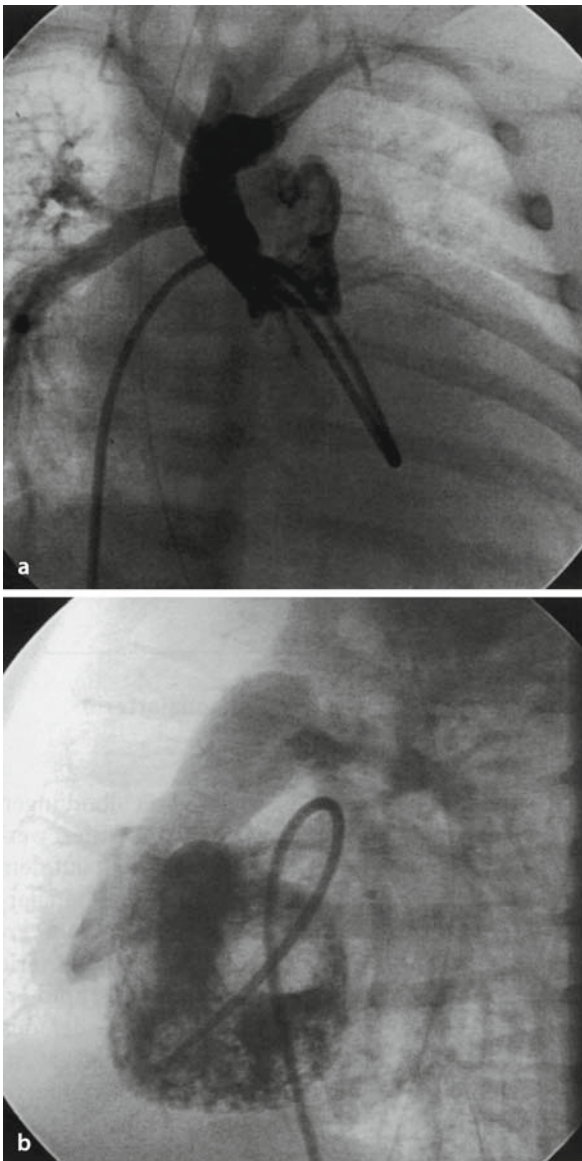
**Abb. 9.59a–d.** Angiographische Aufnahmen von einem 2-jährigen Kind mit klinisch leichter Zyanose. **a** a.-p.-Aufnahme einer rechts der Wirbelsäule deszendierenden thorakalen Aorta mit Abgang eines großen aortopulmonalen Kollateralgefäßes (MAPCA), das nach Aufzweigung sowohl die rechts-, als auch linksseitige Lungenperfusion gewährleistet. **b** Selektive Sondierung der MAPCA mit dem angiographischen Verdacht einer Kommunikation des MAPCA-versorgten Lun-

gengefäßgebiets mit den nativen Pulmonalarterien bei vorliegender Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt. **c, d** Zum Nachweis eines nativen Lungengefäßbetts Wedge-Angiographie in die linke obere (**c**) und rechte untere (**d**) Pulmonalvene mit retrograder Füllung von nativen Pulmonalgefäßen. Mit dem so geführten Nachweis von nativen Pulmonalgefäßen kann dem Kind in mehrfachen Schritten eine Korrekturoperation angeboten werden

nicht angelegt (Abb. 9.61). Die weiter distal in der betroffenen Lunge gelegenen kleineren pulmonalarteriellen Gefäße können normal angelegt und funktionsfähig sein, oder aber es besteht eine einseitige Lungenhypoplasie. Wenn die proximale Unterbrechung auf der rechten Seite vorliegt, erfolgt die Durchblutung der rechten Lunge über extrem hypertrophierte Bronchialarterien oder von einer atypischen Arterie, die entweder aus der ascendierenden

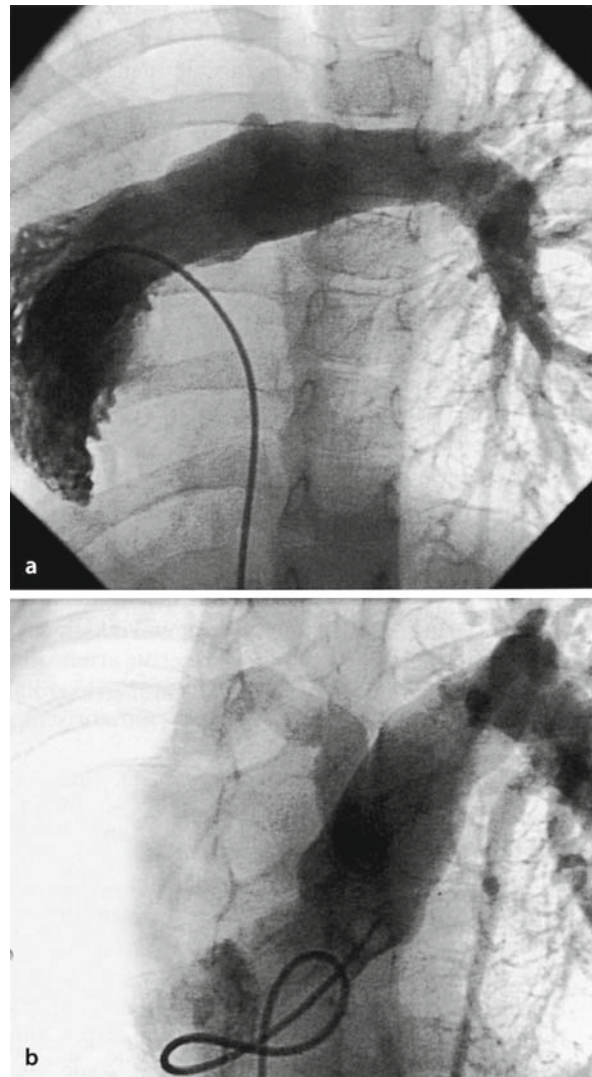
Aorta, dem Aortenbogen oder der A. subclavia dexter entspringt (MAPCA; Abb. 9.59). Liegt eine Unterbrechung der linken Pulmonalarterie vor, erfolgt der Blutzuffluss zur linken Lunge typischerweise von der deszendierenden Aorta aus, alternativ von der A. subclavia oder von hypertrophierten Bronchialarterien.

Unabhängig von der Art der Gefäßversorgung und Lokalisation der pulmonalarteriellen Unterbrechung ist



■ **Abb. 9.60.** **a** Angiographische Darstellung eines Truncus arteriosus communis (TAC Ia nach van Praagh) in a.-p.-Projektion. Nach einem kurzen gemeinsamen Truncus Teilung der weiter aufsteigenden Aorta und einer nach links abzweigenden Pulmonalarterie. **b** Laterale Darstellung des Truncus arteriosus communis

die ipsilaterale Lunge stets hypoplastisch und weist ein vermindertes Volumen auf. Das morphologische Bild der Lungenveränderung konnte an neugeborenen Schweinen durch Ligatur der linken Pulmonalarterie reproduziert werden. Die histologische Aufarbeitung der Tierlungen in einem Alter von 20–24 Wochen zeigt eine normale Alveolenzahl mit einer auffälligen Verkleinerung der Alveolen in der linken Lunge und einer Vermehrung der Alveolenzahl und Vergrößerung der Einzelalveolen der rechten Lunge.



■ **Abb. 9.61a,b.** Pulmonalarterienangiographie bei einem Mädchen mit Dextrokardie mit proximaler Unterbrechung der rechten Pulmonalarterie. In a.-p.-Projektion (**a**) und RAO-Projektion (**b**) kann der Nachweis einer rudimentären rechten Pulmonalarterie bei rechtsseitiger Lungenhypoplasie geführt werden. Die Blutdrücke im linken Pulmonalarteriensystem sind trotz Aufnahme von mehr als 80% des Herzzeitvolumens nicht erhöht

### Klinik

Die proximale Unterbrechung der linken Pulmonalarterie ist häufig assoziiert mit anderen kongenitalen kardiovaskulären Anomalien, insbesondere der Fallot-Tetralogie. Bei Unterbrechung der Pulmonalarterie auf der rechten Seite ist die Assoziation mit kongenitalen Fehlbildungen seltener. Diese Patienten wurden klinisch in 3 Gruppen unterteilt:

- *Typ I:* Patienten mit Unterbrechung der rechten Pulmonalarterie in Assoziation mit einem Links-rechts-

Shunt (meist ein persistierender Ductus arteriosus). Diese Patienten zeigen meist in der Kindheit kardiale Dekompensationszeichen und/oder respiratorische Probleme.

- **Typ 2:** Patienten mit Unterbrechung der rechten Pulmonalarterie ohne sonstige Gefäßfehlbildungen mit schwerer pulmonaler Hypertonie. Diese Patienten sterben unbehandelt meist in der Kindheit.
- **Typ 3:** Patienten mit Unterbrechung der rechten Pulmonalarterie ohne sonstige Gefäßfehlbildungen und ohne pulmonalerterielle Hypertonie während der Kindheit. Diese Patienten entwickeln eine pulmonale Hypertonie meist erst im Erwachsenenalter. Sie haben meist zahlreiche Kollateralgefäße aus der systemischen Zirkulation, welche die rechte Lunge versorgen. Häufiges Spätsymptom, das zur Diagnose führt, ist die Hämoptysis oder eine auffällige Thoraxröntgenaufnahme. Diese Patienten können allerdings lange Zeit auch asymptomatisch bleiben. In Höhen oberhalb von 2000 m besteht die Gefahr eines Lungenödems.

## Diagnose

**Thoraxröntgen.** Die Diagnose des proximalen Pulmonalarterienverschlusses erfolgt zunächst durch die Thoraxröntgenaufnahme: Im typischen Fall zeigt die posteroantere Aufnahme einen deutlichen Verlust des Lungenvolumens auf der betroffenen Seite. Zeichen sind die moderate Anhebung des ipsilateralen Hemidiaphragmas und eine Verschiebung des Mediastinums auf die betroffene Seite. Der ipsilaterale Hilusschatten kann nicht identifiziert werden und die Vaskularisation der betroffenen Seite ist bei ungenügender Kollateralisation reduziert bzw. zeigt ein pathologisches Muster. Die kontralaterale Lunge kann aufgrund einer Hyperinflation in den ipsilateralen Hemithorax verlagert sein.

**Szintigraphie.** Ein weiteres diagnostisches Kriterium kann die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie sein: Bei normaler Ventilation findet sich im typischen Fall eine Minderung der ipsilateralen Perfusion. Mit dieser Methode gelingt auch die differenzialdiagnostische Abgrenzung des Swyer-James-Syndroms, bei dem eine signifikante Reduktion sowohl der Perfusion als auch der Ventilation vorliegt. Diese Abgrenzung ist notwendig, da auf der konventionellen Thoraxaufnahme das Swyer-James-Syndrom aufgrund der Befunde eines reduzierten Lungenvolumens und eines pathologisch verkleinerten Hilusschattens auf der betroffenen Seite dem Bild einer Pulmonalarterienunterbrechung ähneln kann.

**Pulmonalisarteriographie, Magnetresonanztomographie.** Goldstandard in der Diagnostik war die Pulmonalisarteriographie, die eine exakte Darstellung der pathologischen Vaskularisationsverhältnisse erlaubt (■ Abb. 9.61).

Die Magnetresonanztomographie hat mittlerweile die alleinige Angiographie als Diagnostikum der Morphologie abgelöst. Nur die Kombination von Bildgebung und Hämodynamik führt heute noch zur Indikation einer Herzgefäßkatheteruntersuchung.

## Anomaler Ursprung der linken aus der rechten Pulmonalarterie

Bis 1980 wurden über 70 Fälle dieser Fehlbildungen (»pulmonary sling«) in der Literatur dokumentiert. Die aberrante Pulmonalarterie beschreibt auf dem Weg von ihrem Ursprung aus der rechten Pulmonalarterie bis zum linken Hilus einen schlingenartigen Verlauf: Nach dem Abgang aus der rechten Pulmonalarterie wendet sie sich zunächst nach rechts posterior und erreicht die rechte Seite der distalen Trachea oder den rechten Hauptbronchus. Hier erfolgt eine scharfe Wendung nach links mit einer Passage zwischen Ösophagus und Trachea auf dem Weg zum linken Hilus. Die enge Beziehung zum rechten Hauptbronchus und der Trachea führt zu einer Kompression der Luftwege und erklärt die obstruktive Symptomatik, die entweder beide Lungen betrifft oder aber auf die rechte Lunge beschränkt bleibt.

## Klinik

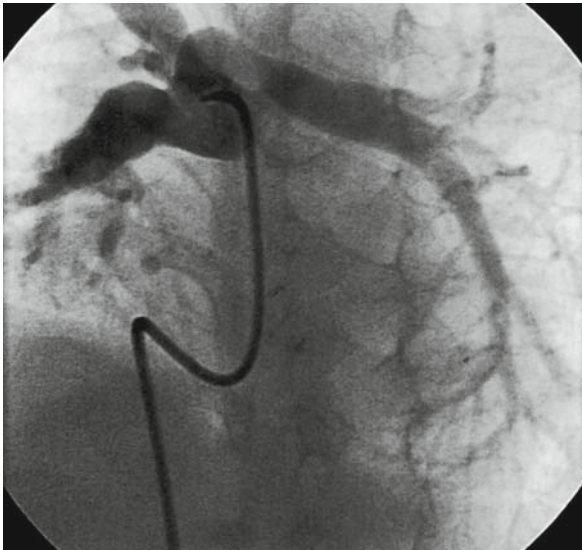
Die Erkrankung wird meist im frühen Säuglingsalter in Form von Stridor und obstruktiven Atemwegsinfektionen klinisch manifest. Einige Patienten können aber auch asymptomatisch bleiben und erreichen selbst das höhere Erwachsenenalter.

## Diagnostik

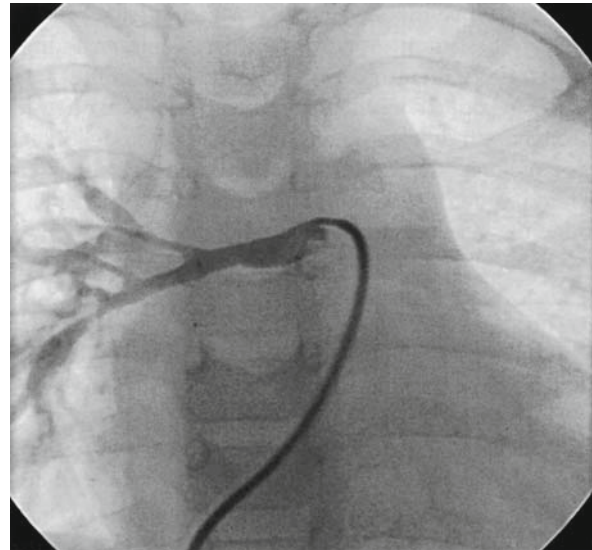
Die Diagnostik mithilfe der konventionellen Röntgenaufnahme zeigt eine Impression der distalen Trachea. Im Ösophagusbreischluck findet sich eine typische posteriore Verlagerung des bariumgefüllten Ösophagus in Höhe der unteren Trachea (anteriore Impression). Die Verdachtsdiagnose wird durch eine Pulmonalisangiographie oder eine Magnetresonanztomographie oder Computertomographie bestätigt (■ Abb. 9.62).

## Prognose

Ausschlaggebend für die Prognose ist die frühe Erkennung der Gefäßfehlbildung mit anschließender gefäßchirurgischer Korrektur. Vor einem Eingriff ist es allerdings obligat, nach assoziierten kongenitalen Defekten im kardiovaskulären (z. B. Vorhofseptumdefekt, valvuläre Pulmonalstenose), aber auch im tracheobronchialen Bereich zu fahnden. Tracheobronchiale Anomalien wurden in 48% der Fälle dieser Erkrankung im Rahmen von Auptopsien gefunden. Aus diesem Grund sollte bei jedem Patienten mit einem anomalen Ursprung der linken Pulmonalarterie aus der rechten vor chirurgischer Inter-



■ **Abb. 9.62.** Pulmonalarterienangiographie in a.-p.-Projektion mit Darstellung des aus der rechten Pulmonalarterie abgehenden linken Pulmonalarterienasts im Sinne eines »pulmonary sling«



■ **Abb. 9.63.** Selektive Darstellung in a.-p.-Projektion einer stenosierten rechten Pulmonalarterie mit zusätzlichen peripheren Stenosen und leichten poststenotischen Dilatationen

vention eine Bronchoskopie zum Ausschluss von prognostisch und therapeutisch relevanten Fehlbildungen der Atemwege erfolgen.

### Pulmonalarterienstenose

Diese Anomalie ist charakterisiert durch das Vorliegen einzelner oder mehrerer Verengungen sowohl der größeren als auch der kleineren Pulmonalarterien (■ Abb. 9.63). Typischerweise, soweit keine Gesamtdysplasie des Gefäßes vorliegt, kommt es zu einer poststenotischen Dilatation in den betroffenen Gefäßen. Die Stenosen können sowohl kurz- als auch langstreckig sein, nur eine oder auch gleichzeitig beide Seiten der Lunge betreffen. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Stenose lassen sich 2 Patientengruppen unterscheiden:

- *Typ I:* Bei dieser Patientengruppe sind die Hauptzweige der Pulmonalarterie betroffen. Die Assoziation mit anderen kardiovaskulären Anomalien ist häufig. Bei ca. 60% der Fälle findet sich eine begleitende pulmonalklappenassoziierte Stenose (infundibulär, valvulär oder supra-valvulär). Weiterhin findet sich gehäuft ein atrialer Septumdefekt.
- *Typ II:* Bei dieser Patientengruppe sind einzelne oder mehrere periphere Äste der Pulmonalarterie stenosiert. Eine Assoziation mit kardiovaskulären Fehlbildungen außerhalb der pulmonalen Zirkulation ist seltener.

Abhängig von der Gegenwart und Art der begleitenden Fehlbildungen kann die Stenose der Pulmonalarterien

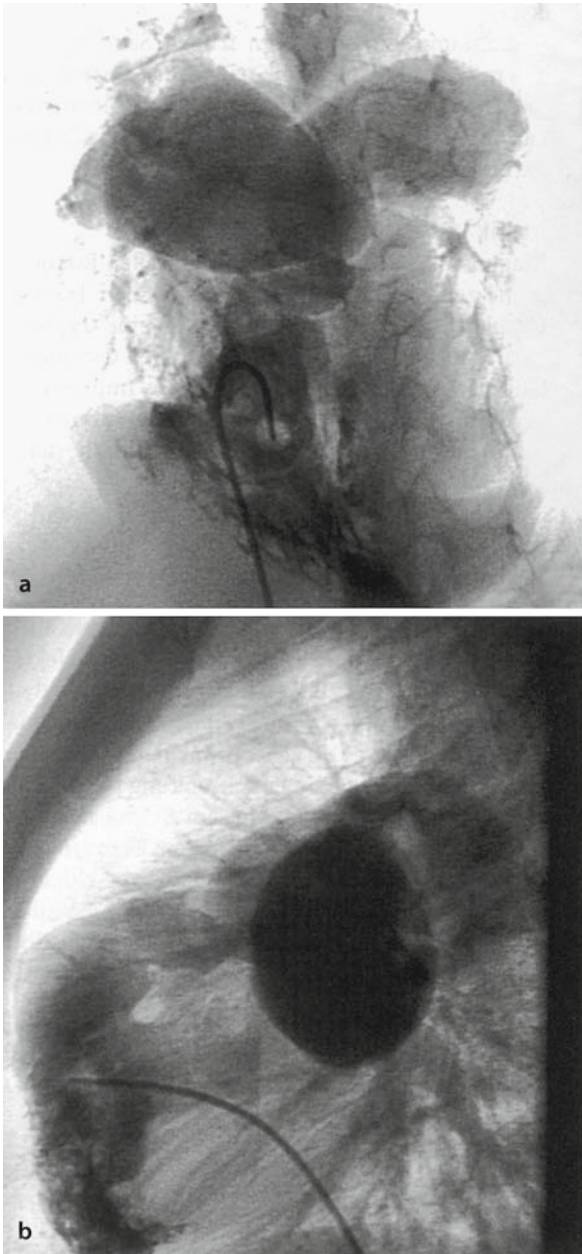
röntgenologisch ein unterschiedliches Bild abgeben. In den Fällen, bei denen die Pulmonalarterienstenose als isolierte Fehlbildung vorliegt oder aber das Krankheitsbild dominiert, zeigt sich typischerweise eine poststenotische Dilatation der betroffenen Lungengefäße sowie eine pulmonale Oligämie und Zeichen der pulmonalarteriellen Hypertonie mit Cor pulmonale. Unerlässlich in der Diagnostik ist die präzise Lokalisation der Gefäßstenosen mithilfe der selektiven Pulmonalisangiographie, insbesondere müssen vor einem interventionellen Eingriff (Angioplastie, Stentimplantation) periphere, nicht erreichbare Gefäßstenosen ausgeschlossen werden.

Die Erkrankung kann familiär gehäuft vorkommen und wird oft in Assoziation mit einem Williams-Beuren-Syndrom, einem Alagille-Syndrom, seltener mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom oder einer mütterlichen Rötelninfektion beobachtet.

### Kongenitale Aneurysmen der Pulmonalarterien

Eine aneurysmische Erweiterung der zentralen Pulmonalarterien sind typischerweise begleitet von kongenitalen Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems (»absent pulmonary valve«-Syndrom). Sie sind die Folge einer physikalischen Traumatisierung durch die gestörte Hämodynamik etwa bei Turbulenzen bzw. Jetstrom des Blutes, der durch eine fehlende Pulmonalklappe in der proximalen Pulmonalarterie auf die Gefäßwände einwirkt (■ Abb. 9.64). Diese Art der poststenotischen Dilatation betrifft die linke Pulmonalarterie wesentlich häufiger als

die rechte. Aus diesem Grund ist die Erweiterung des Pulmonalarterienhauptstamms und des linken Pulmonalarterienasts in Verbindung mit einem normalen rechten Hilus ein typisches Kriterium für die Diagnose der Pulmonalklappenstenose.



■ **Abb. 9.64a,b.** Rechtsventrikuläre Angiographie mit Dokumentation eines »absent pulmonary valve«-Syndroms (Formenkreis der Fallot-Tetralogie). Der Pulmonalklappenanusulus fungiert als Pseudoklappe, die daraus entstehende Stenose bei gleichzeitig hohem Regurgitationsvolumen führt zu der ausgeprägten Dilatation mit Aneurysmabildung der pulmonalarteriellen Äste. Gezeigt sind die gigantisch erweiterten linken und rechten Pulmonalarterien bei fehlender Pulmonalklappe (a) in a.-p.- und (b) in seitlicher Projektion

Die Therapie besteht in einer Unterbrechung des Pathomechanismus durch die operative Korrektur mittels Homograftimplantation und pulmonalarterieller Reduktionsplastik. Die Prognose wird meist durch die Schwere einer möglicherweise begleitenden Bronchomalazie bestimmt. Aneurysmen der kleineren Pulmonalarterien sind oftmals mit anderen Fehlbildungen der Lungen gekoppelt, wie der arteriovenösen Fistel oder der bronchopulmonalen Sequestration. Die kongenitalen Aneurysmen der Pulmonalarterie sind bei adäquater Therapie der Begleitfehlbildungen nicht zwangsläufig mit einer verringerten Lebenserwartung verbunden.

### Fehleinmündung eines Pulmonalarterienasts in den linken Vorhof

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene kongenitale Fehlbildung, die durch eine pathologische Fehleinmündung eines Asts der rechten Pulmonalarterie in den linken Vorhof charakterisiert ist. Das Blut gelangt ohne Kapillarpassage über das aberrant und häufig aneurysmatische Gefäß unter Umgehung des Kapillarbetts in den rechten Vorhof, sodass die Kriterien eines Rechts-links-Shunts erfüllt sind. In wenigen Fällen liegt gleichzeitig eine Aplasie oder eine schwere Hypoplasie des rechten Lungenunterlappens vor, sodass das pathologische Gefäß als residuale Arterie des Unterlappens anzusehen ist. In den meisten Fällen jedoch ist die rechte Lunge normal und das pathologische Gefäß erscheint als überzähliger Abgang aus der ansonsten unauffälligen rechten Pulmonalarterie.

Röntgenologisch stellt sich meist ein 2–3 cm großer Rundherd in unmittelbarer Nachbarschaft zum linken Vorhof im rechten Hemithorax dar. Er repräsentiert das vergrößerte aneurysmatische Shuntgefäß, das im Langzeitverlauf zur Größenzunahme neigt. Die Pulmonalisangiographie erlaubt die exakte Diagnose.

Typische Beschwerden, die bereits in der Kindheit auftreten, sind Dyspnoe, Zyanose und Leistungseinschränkung. In den meisten Fällen kann die operative Korrektur der Fehlbildung durch einfache Ligatur des aberranten Gefäßes erfolgen.

### 9.4.3 Anomalien der Lungenvenen

#### Kongenitale und erworbene Pulmonalvenenobstruktionen

Eine kongenitale Obstruktion der Pulmonalvenen als intrinsische Anomalie der Lungenvenen ist eine seltene Erkrankung, die auf einer Stenose oder einer Atresie von einer oder mehreren Pulmonalvenen beruht (■ Abb. 9.65). Die Erkrankung wird meist innerhalb der ersten 3 Lebensjahre, oft auch schon beim Neugebo-



renen oder im Säuglingsalter, diagnostiziert. Assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen sind häufig. Eine Obstruktion der Lungenvenen kann auch durch eine Kompression der Gefäße aufgrund intrathorakaler Gewebe- oder Tumormassen verursacht bzw. nach Ablationsversuchen eines Vorhofflimmerns mit Pulmonalvenenisolation erworben sein.

### Klinik und Diagnostik

Bei Patienten mit einer isolierten kongenitalen Pulmonalvenenobstruktion zeigen sich radiologisch die Zeichen einer pulmonalvenösen Hypertonie evtl. mit interstitieller

oder alveolärer Flüssigkeitsansammlung. Diese Veränderungen sind je nach dem Ausmaß der Erkrankung und der Beteiligung der verschiedenen Lungenvenen symmetrisch oder asymmetrisch verteilt. Ebenfalls in Abhängigkeit von der Zahl der betroffenen Lungenvenen und dem Ausmaß der Obstruktion können darüber hinaus die Zeichen der pulmonalarteriellen Hypertonie und des Cor pulmonale auftreten.

Das klinische Bild ist charakterisiert durch Hämoptysen, Dyspnoe, Müdigkeit und gehäufte respiratorische Infektionen. Wenn nur 1 oder 2 Pulmonalvenen betroffen sind, wird die Diagnose meist erst im Kindesalter gestellt, im Einzelfall aber auch im Rahmen der Abklärung einer pulmonalarteriellen Hypertension im Säuglingsalter. Schwerste Formen der kongenitalen Pulmonalvenenobstruktion sind mit dem Leben nicht vereinbar, postnatal sterben die Kinder an Hypoxämie und Rechtsherzversagen (Differenzialdiagnose der postnatalen »weißen« Lunge).

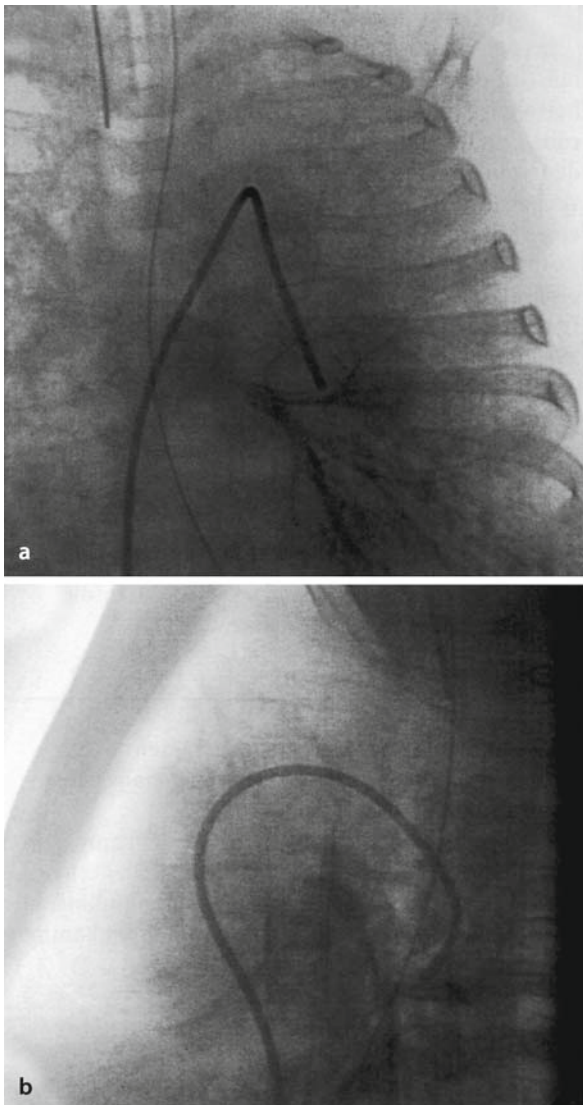
### Therapie

Die Therapiemöglichkeit besteht in einer operativen oder interventionellen Revaskularisation, die zwar für Stenosen und auch für komplette Atresien mit Erfolg durchgeführt wurden, in den Fällen mit konnataler Pulmonalvenenstenose bzw. -atresie jedoch meist erfolglos bleiben. Nur bei der erworbenen Pulmonalvenenobstruktion nach elektrophysiologischer Pulmonalvenenisolation sind erfolgreiche Behandlungen mit Ballonangioplastie und Stentimplantationen berichtet.

### Varikosis der Pulmonalvenen

Hierbei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, wobei bis 1984 in der Literatur 53 Fälle der kongenitalen Form dokumentiert wurden. Die Fehlbildung wird zumeist erst im Erwachsenenalter diagnostiziert und beruht auf einer kongenitalen oder erworbenen Erweiterung oder Aussackung einzelner oder mehrerer Lungenvenen kurz vor der Einmündung in den linken Vorhof. Auf der linken Seite ist meist die Vene der Lingula betroffen, während auf der rechten Seite die Veränderung größtenteils in den Venen des Unterlappens gefunden werden. Die erworbenen Formen der Pulmonalvenenvarikosis sind obligat gekoppelt an das Vorliegen eines Mitralklappenvitiums.

In vielen Fällen sind die Ektasien der Venen radiologisch als ovale homogene Rundherde auszumachen. Differenzialdiagnostisch kommen alle Arten von pulmonalen Rundherden infrage. Mithilfe des Valsalva-Manövers kann bei der Varikosis der Pulmonalvenen eine Größenveränderung des Volumenherds provoziert werden. In diesem Fall ist zur Abgrenzung von arteriovenösen Fisteln der Lunge eine Angiographie notwendig.



■ **Abb. 9.65a,b.** Angeborene linksseitige Pulmonalvenenstenose mit postnatal suprasystemischer pulmonaler Hypertension. Nachweis durch eine Durchlaufangiographie nach Sondierung der Pulmonalarterie des linken Unterlappens (a) in a.-p.- und (b) in seitlicher Projektion

Klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Pulmonalvenenvarikosis sind selten. Berichtet wurden Hämoptysen, Komplikationen durch Ruptur einer ektatischen Vene sowie Lappenatektasen durch die Kompression von kleineren Bronchien.

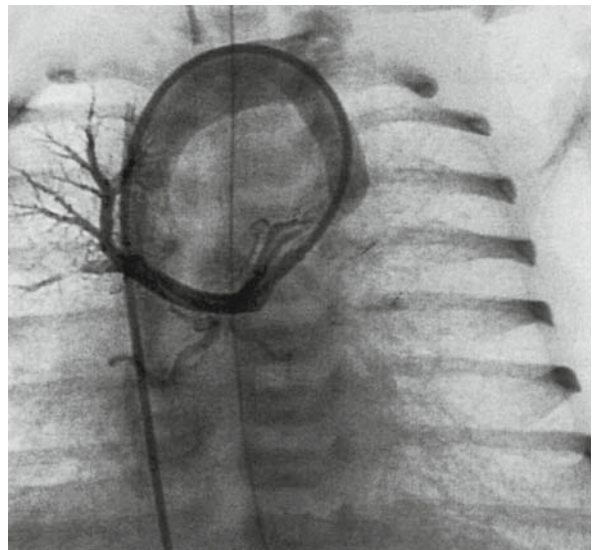
### Fehleinmündung der Lungenvenen in den rechten Vorhof oder das systemische Venensystem

Die Fehleinmündung der Lungenvenen kann sowohl partiell sein, also nur einen Teil der Lungenvenen betreffen, oder aber eine totale Fehleinmündung aller Lungenvenen bedeuten (■ Abb. 9.66). Dadurch kommt es zu einem mehr oder weniger ausgeprägten intra- oder extrakardialen Links-rechts-Shunt. Ein obligatorischer Septumdefekt sorgt gleichzeitig für einen Rechts-links-Shunt. Die Anatomie der Shuntkombinationen ist sehr variabel, es wurden ca. 30 Subtypen differenziert.

#### Partielle Anomalie

Bei der partiellen Anomalie liegt eine Fehldrainage eines Teiles einer Lunge oder eines ganzen Lungenflügels vor. Meistens drainiert die rechte obere Lungenvene isoliert oder in Kombination mit einem oberen Sinus-venosus-Defekt fehl. Es handelt sich um eine in ihrer Häufigkeit wahrscheinlich unterschätzte Fehlbildung: In 2 Serien von 550 aufeinander folgenden Autopsien wurde eine Inzidenz von 0,7% dokumentiert.

**Klinik und Diagnose.** Klinische Symptome treten zumeist nur auf, wenn andere kardiovaskuläre Anomalien wie ein atrialer Septumdefekt das Krankheitsbild dominieren. Transösophageale Echokardiographie, CT und Pulmonalisangiographie sind notwendig, um die Diagnose zu stellen und die individuellen Besonderheiten der anatomischen Variationen zu erkennen. Gelegentlich kann eine aberrante Vene auch im Thoraxröntgenbild identifiziert werden. Die klinischen Symptome einer partiellen Anomalie der Lungenvenendrainage mit Krankheitswert sind identisch mit der Klinik des atrialen Septumdefekts. Da keine signifikante Obstruktion des Blutflusses vorliegt, entstehen die durch die Hyperzirkulation verursachten Gefäßveränderungen und die kongestive Kardiomyopathie erst spät im Krankheitsverlauf, wenn überhaupt. Patienten können ohne Symptome eine kardiopulmonale Fehlbildung bis ins hohe Erwachsenenalter überleben. Eine besondere Situation ergibt sich, wenn das gesamte Venensystem eines Lungenflügels in das systemische Venensystem drainiert wird, ohne dass ein atrialer Septumdefekt vorliegt. In diesem Fall kommt es zu hämodynamischen Unterschieden zwischen den beiden Lungenflügeln mit unterschiedlicher Ausprägung einer pulmonalvenösen Hypertonie.



■ **Abb. 9.66.** Angiographische Darstellung einer totalen Lungenvenenfehleinmündung vom suprakardialen Typ nach retrograder Sondierung: V. cava inferior, rechter Vorhof, V. cava superior, V. anonyma, Vertikalvene, rechte obere Lungenvene

#### Komplette Anomalie

Die komplette Anomalie der Pulmonalvenendrainage ist eine seltenere Unterform. Man teilt die totalen Lungenvenenfehleinmündungen in 3 Typen ein:

- intrakardiale,
- suprakardiale oder
- infrakardiale (subdiaphragmale).

Überlebensnotwendig ist die Koexistenz einer intrakardialen Kommunikation oder eines persistierenden Ductus arteriosus. Bei dieser extremen Form der Lungenvenenfehleinmündung bilden die Lungenvenen eine Konfluenz, die oft unmittelbar hinter dem linken Vorhof liegt, der dann an einer Stelle mit dem systemischen Venensystem kommuniziert. Beim suprakardialen Typ hat die Lungenvenenkonfluenz über eine Vertikalvene Anschluss an die V. anonyma und fließt in die V. cava superior. Beim infrakardialen, subdiaphragmalen Typ fließt das Pulmonalvenenblut über die Leber zum Systemvenenblut.

**Klinik.** Das klinische Bild wird dominiert von den Symptomen des großen Links-rechts-Shunts mit Erweiterung der Pulmonalarterie sowie der Ausbildung einer sekundären pulmonalen Hypertonie und eines Cor pulmonale. Darüber hinaus kann es bei der Maximalvariante der Pulmonalvenenfehleinmündung meist, aber nicht ausschließlich beim infrakardialen Typ zur Obstruktion des venösen Blutflusses mit Ausbildung einer pulmonalvenösen Hypertonie kommen. Diese kann auf einer intrinsischen Stenose oberhalb oder unterhalb der ano-

malen gemeinsamen Sammelvene beruhen oder auf einer Kompression der anomalen Sammelvene zwischen der linken Pulmonalarterie und dem linken Hauptbronchus. Die röntgenologischen Aspekte der Erkrankung sind variabel. In Fällen mit einer signifikanten pulmonalvenösen Obstruktion kann es zu den charakteristischen stauungsbedingten Zeichen der pulmonalen Ödembildung bei normaler Herzgröße kommen (Differenzialdiagnose der »weißen« Lunge des Neugeborenen).

**Therapie.** Früher starben die meisten Patienten mit einer totalen Lungenvenenfehleimündung im Neugeborenen- oder Säuglingsalter. Selbst nach einer chirurgischen Korrektur betrug Anfang 1980 die Letalität noch 40%. Heute sind die meisten Neugeborenen korrigierend operierbar. Ein operativer Notfall stellt nur eine begleitende Pulmonalvenenobstruktion dar.

#### 9.4.4 Kombinierte Anomalien von Venen und Arterien der Lunge

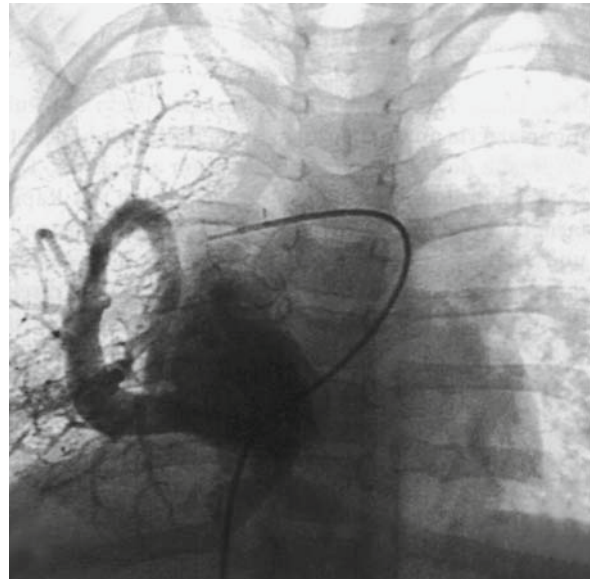
##### Hypogenetische Lunge (Scimitar-Syndrom)

Beim Scimitar-Syndrom (■ Abb. 9.67) handelt es sich um eine seltene kongenitale Fehlbildung, die über eine Kombination der folgenden Anomalien definiert wird:

- Hypoplasie der rechten Lunge,
- Hypoplasie der rechten Pulmonalarterie,
- Anomalien des rechten Bronchialbaums,
- Fehleinmündung der rechten Lungenvene in die V. cava inferior.

Die hypogenetische rechte Lunge wird teilweise oder komplett über systemische Arterien versorgt, sodass die Kriterien eines Links-rechts-Shunts erfüllt sind. Häufig finden sich in Assoziation andere kardiovaskuläre Fehlbildungen wie ein atrialer Septumdefekt, ein ventrikulärer Septumdefekt, eine Fallot-Tetralogie, ein persistierender Ductus arteriosus oder eine pulmonale Klappenstenose. Aufgrund der Vielfalt der Veränderungen wird eine Fehlentwicklung in der frühen Embryogenese postuliert. Unklar ist, warum ausschließlich die rechte Lungen Seite von der Hypoplasie betroffen ist.

Die anomale systemische Arterie entspringt typischerweise aus der Aorta und führt in den rechten Unterlappen. Die pathologische Lungenvene ist meist in der p.-a.-Lungenaufnahme sichtbar als breiter, leicht gebogener Schatten, der über der nach rechts verlagerten Herzsilhouette zum Zwerchfell zieht. Der radiologische Schatten ist typischerweise geformt wie ein Krummschwert (Scimitar). Dieses Phänomen hat dem Krankheitsbild den Namen Scimitar-Syndrom eingebracht. In etwa der Hälfte der Fälle wird über das pathologische Gefäß die gesamte rechte Lunge drainiert.



■ **Abb. 9.67.** Scimitar-Vene dargestellt durch linksseitige pulmonalarterielle Durchlaufangiographie mit Einmündung der Pulmonalvene in den rechten Vorhof in Höhe der unteren Hohlvene

##### Klinik und Therapie

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem hypogenetischen Lungensyndrom zeigen sich kardiorespiratorische Symptome, die zumeist auf dem großen Links-rechts-Shunt mit sekundärer pulmonalarterieller Hypertonie durch »high flow injury« beruhen. Rezidivierende bronchopulmonale Infekte und Hämoptysen können ebenfalls vorliegen. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten hängt ab von den begleitenden Fehlbildungen und reicht von der konservativen Therapie der sekundären pulmonalen Hypertonie bei Inoperabilität bis hin zur rechtsseitigen Pneumektomie.

##### Pulmonale arteriovenöse Fisteln

Die direkte Kommunikation zwischen Fisteln der Pulmonalarterie und der Pulmonalvenen wird als häufigste Anomalie der pulmonalen Zirkulation angesehen. Der Gefäßkurzschluss kommt durch das Fehlen des Kapillarnetzwerks zwischen Arterien und Venen zustande und verursacht einen Rechts-links-Shunt, bei dem desoxygeniertes Blut aus den Lungenarterien direkt über die Lungenvenen in den linken Vorhof eintritt (■ Abb. 9.68).

##### Ätiopathogenese

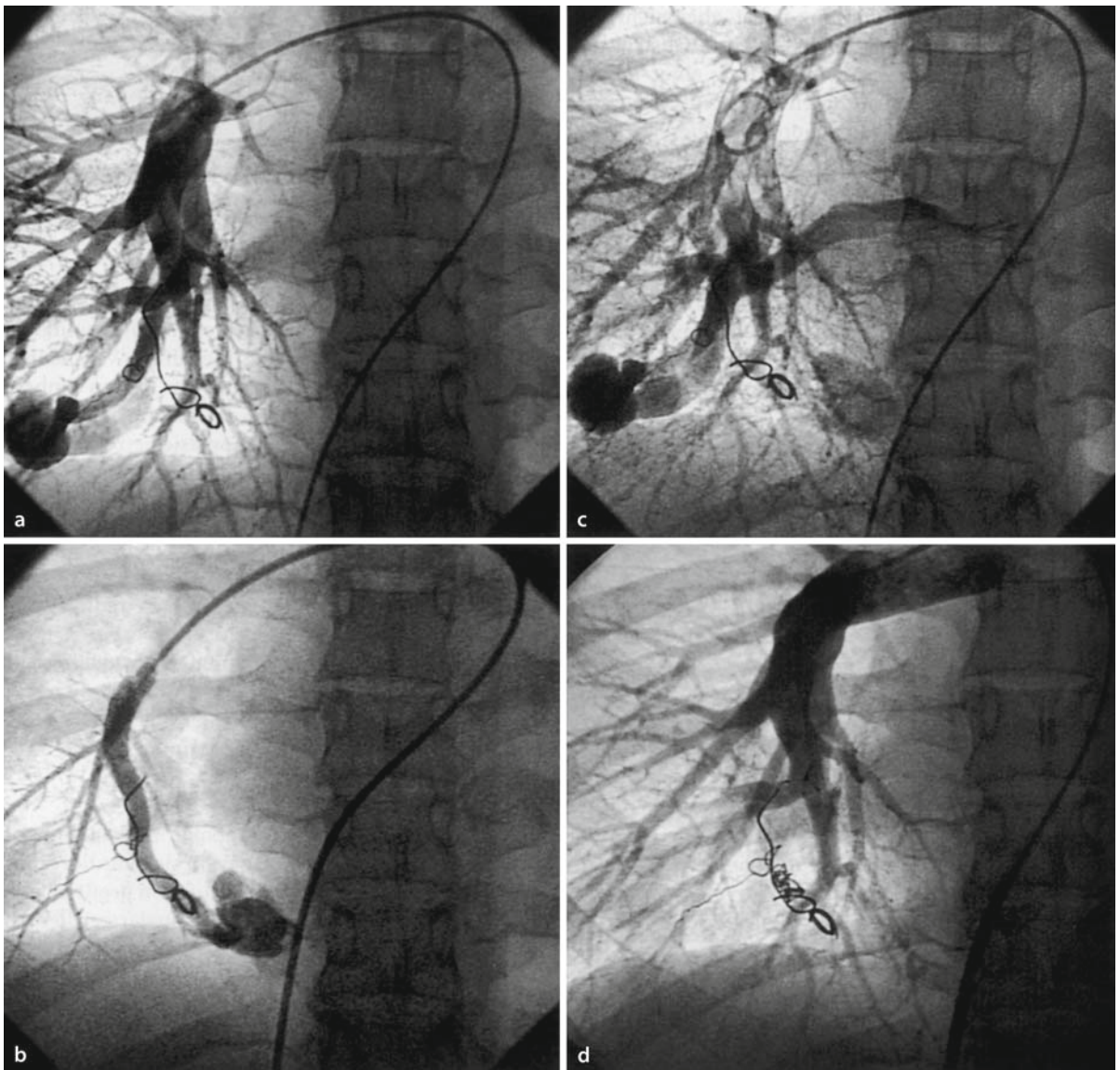
Pathogenetisch werden 2 Unterformen der arteriovenösen Fisteln unterschieden:

- *Kongenitale arteriovenöse Fisteln:* In 30–50% dieser Fälle sind neben der Lunge die Haut, Schleimhäute und andere innere Organe betroffen. Dieses Krank-

heitsbild entspricht der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie (Rendu-Ossler-Weber-Erkrankung).

- **Erworbene pulmonal arteriovenöse Fisteln:** Die Gefäßanomalie ist hier entweder Folge eines Traumas, einer länger bestehenden Leberzirrhose, eines Schilddrüsenkarzinoms oder einer Schistosomiasis. In seltenen Fällen kann der Erkrankung auch eine Aktinomykose oder ein Fanconi-Syndrom zugrunde liegen. Die pulmonalarteriovenösen Fisteln sind lokale Läsionen, die das umgebende Lungengewebe nicht beeinträchtigen. Es werden weder Atelektasen, Bronchiektasen noch Pneumonien in typischer Assoziation mit der Erkrankung beobachtet.

Bei der hereditären Form sind die Läsionen in ca. einem Drittel der Fälle multipel und werden bevorzugt in den Unterlappen gefunden, wo sie meist in unmittelbarer Nachbarschaft zur viszeralen Pleura lokalisiert sind. Die Läsionen stellen sich pathohistologisch als dünnwandige, aneurysmatische Aussackungen dar, welche Arterien und Venen verbinden. Thrombotisches Material wird gelegentlich in den deformierten Gefäßen gefunden. Die Größe der Läsionen variiert und weist in der Regel einen Durchmesser von 1–5 cm auf. Im Langzeitverlauf ist durch die dauerhafte Einwirkung des pulmonalarteriellen Drucks auf die Venenwände eine Größenzunahme der Läsion möglich. Die solitären arteriovenösen Fisteln der



■ **Abb. 9.68a–d.** Pulmonalarterielle Aneurysmen im rechten unteren Lungenlappen mit hämodynamisch wirksamem Shunt während interventioneller Okklusion mit Coil und Schirmtechnik. Nach Implantation

eines Rashkind-Okkluders und mehreren Coils besteht ein Kompletterverschluss

Lunge sind häufig traumatisch oder postinfektiös entstanden. Die physiologischen Effekte dieser Shunts gleichen denen der kongenitalen Shunts.

### Klinik

In Abhängigkeit von der Shuntgröße resultieren die klinischen Zeichen der Gasaustauschstörung (Hypoxämie, Zyanose) und der Hyperzirkulation. Typische Symptome sind Belastungsdyspnoe sowie eine Ruhedyspnoe, die beim Aufrichten verstärkt zutage tritt. Komplikationen sind Hämoptysen, Embolien im großen Kreislauf bei Thrombosen in kavernen Gefäßen sowie das Auftreten von Hirnabszessen. Da die pulmonalen arteriovenösen Fisteln als Bypass der Widerstandsgefäße im Lungenparenchym fungieren, kommt es auch bei großen Shuntvolumina und ausgeprägter Hypoxie nicht zur Ausbildung einer sekundären pulmonalen Hypertonie. Dennoch werden Klinik und Prognose entscheidend vom Ausmaß des Rechts-links-Shunts bestimmt.

In schweren Fällen kann es schon in der Kindheit zu ausgeprägten Symptomen und einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wird zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr symptomatisch. Bei 30 % der symptomatischen Fälle treten neurologische Symptome durch Hypoxie, Polyglobulie und Hyperviskosität sowie paradoxe Embolien und eine mögliche zerebrale Gefäßbeteiligung bei der Rendu-Ossler-Weber-Erkrankung in Erscheinung.

### Diagnose

Eine pulmonale arteriovenöse Fehlbildung sollte differenzialdiagnostisch bei Personen, die eine Zyanose, Polyzytämie sowie Uhrglasnägel aufweisen, ausgeschlossen werden. Auskultatorisch findet sich ein extrakardiales Strömungsgeräusch. Diese Konstellation ist insbesondere in der Kombination mit telangiektatischen Hautläsionen wegweisend (Rendu-Ossler-Weber-Erkrankung). Die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme kann normal sein, bietet aber häufig glatt begrenzte Rundherde bevorzugt in den Unterlappen und in der Lingula. Ein weiteres Indiz ist die Größenabnahme beim Valsalva-Pressversuch. Gesichert wird die Diagnose durch die Angiographie oder aber durch das HR-Computertomogramm. Lungenfunktionell findet sich eine Einschränkung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, die mit dem Ausmaß des Rechts-links-Shunts korreliert.

### Therapie

Eine Indikation zur therapeutischen Intervention wird bislang bei asymptomatischen Patienten nicht gesehen. Erst wenn neurologische Symptome, Blutungskomplikationen (Hämoptysen) und gravierende hämodynamische Auswirkungen evident werden, muss eine chirurgische

Entfernung oder Okkludierung der Fistel erwogen werden. Zum Teil wird eine Behandlung von symptomatischen Patienten mit einem signifikanten Rechts-links-Shunt, sich radiologisch vergrößernden Läsionen, bilateralen Fehlbildungen, wenn diese gut lokalisierbar waren, und bei Fehlbildungen mit systemischem Blutzufluss gefordert. Auch wird empfohlen, alle symptomatischen Patienten mit einer hereditären hämorrhagischen Telangiöktasie (Rendu-Ossler-Weber-Erkrankung) aufgrund des erhöhten Risikos einer fistelassoziierten Komplikation zu behandeln.

Als Risiken eines operativen Vorgehens sind die postoperative pulmonale Hypertonie sowie der mit dem Eingriff verbundene parenchymatöse Funktionsverlust anzusehen. Aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer Thrombosierung im venösen Schenkel hat sich die einfache Ligatur der Läsion als operative Maßnahme nicht bewährt. Empfohlen werden eine lokale Exzision sowie die segmentale Lungenresektion.

**Perkutane Katheterembolisation.** Als minimal invasive Alternative zur thoraxchirurgischen Intervention kommt die perkutane Katheterembolisation der Gefäßfistel infrage. Diese Methode birgt das Risiko einer möglichen systemischen Embolisation und ist angebracht bei inoperablen Patienten mit einer Vielzahl von Fisteln oder komplizierenden kardiopulmonalen Begleiterkrankungen. Die Effizienz der perkutanen Katheterembolisation wurde von verschiedenen Autoren dokumentiert. Die Embolisation wurde mithilfe von Stahlschlingen durchgeführt, und zwar in zuführenden Gefäßen mit einem Durchmesser über 1 mm. In dem untersuchten Patientenkollektiv sank die Shuntfraktion im Mittel von 33% auf 19% und die arterielle Sättigung stieg im Mittel von 86% auf 92%. Langzeitkomplikationen der Embolisation waren in keinem Fall zu beobachten. Die perkutane Katheterembolisation mit Coils und Schirmokkluder ist mittlerweile das Mittel der 1. Wahl, viele thoraxchirurgische Interventionen wurden dadurch verdrängt.

### Systemisch pulmonalvaskuläre Fisteln einschließlich bronchopulmonale Fisteln

Die Verbindung zwischen dem systemischen arteriellen System einschließlich der Bronchialarterien und der pulmonalen Zirkulation ist als isolierte Gefäßmalformation wesentlich seltener als die Verbindungen zwischen Arterien und Venen innerhalb der pulmonalen Zirkulation. Hier nicht weiter beschrieben und erläutert sind die sog. großen arteriopulmonalarteriellen Kollateralgefäße (MAPCA) die bei hypoplastischen oder fehlenden zentralen Pulmonalarterien häufige und zum Teil lebensnotwendige Shuntverbindungen darstellen.

## Ätiologie

Die meisten dieser isolierten Anomalien sind traumatischer Genese. Typische Pathomechanismen sind Anlage und Entfernung von Thoraxdrainagen nach kardio- oder pulmonalchirurgischen Eingriffen. Fisteln zwischen den Bronchial- und Pulmonalarterien werden insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Prozessen im Zusammenhang mit Bronchiektasen beschrieben. Das an das pulmonalarterielle System angeschlossene systemische Gefäß entspringt dabei meist entweder aus einer Koronararterie, einer Interkostalarterie, der A. mamaria interna oder der A. pericardio phrenica.

## Klinik

Charakterisiert sind all diese Krankheitsbilder durch einen mehr oder minder ausgeprägten Links-rechts-Shunt. Die meisten Patienten mit dieser Form eines extrakardialen Links-rechts-Shunts sind asymptomatisch. Eine Fehlbildung der Koronararterien bei der in der Regel die linke Koronararterie auch in den Pulmonalarterienstamm mündet (Bland-White-Garland-Syndrom) führt meist jedoch zu einer ischämischen Kardiomyopathie (■ Abb. 9.69). Erst im Langzeitverlauf kann sich aufgrund der Hyperzirkulation eine sekundäre pulmonale Hypertonie oder eine linksventrikuläre Funktionsstörung manifestieren. Die Gegenwart eines extrakardialen Links-rechts-Shunts kann auskultatorisch aufgrund eines kontinuierlichen Strömungsgeräusches oder radiologisch aufgrund der Vergrößerung der Pulmonalgefäße bzw. einer Herzerweiterung vermutet werden. Die Verdachtsdiagnose muss durch eine selektive Angiographie des relevanten systemischen Gefäßes bestätigt werden.

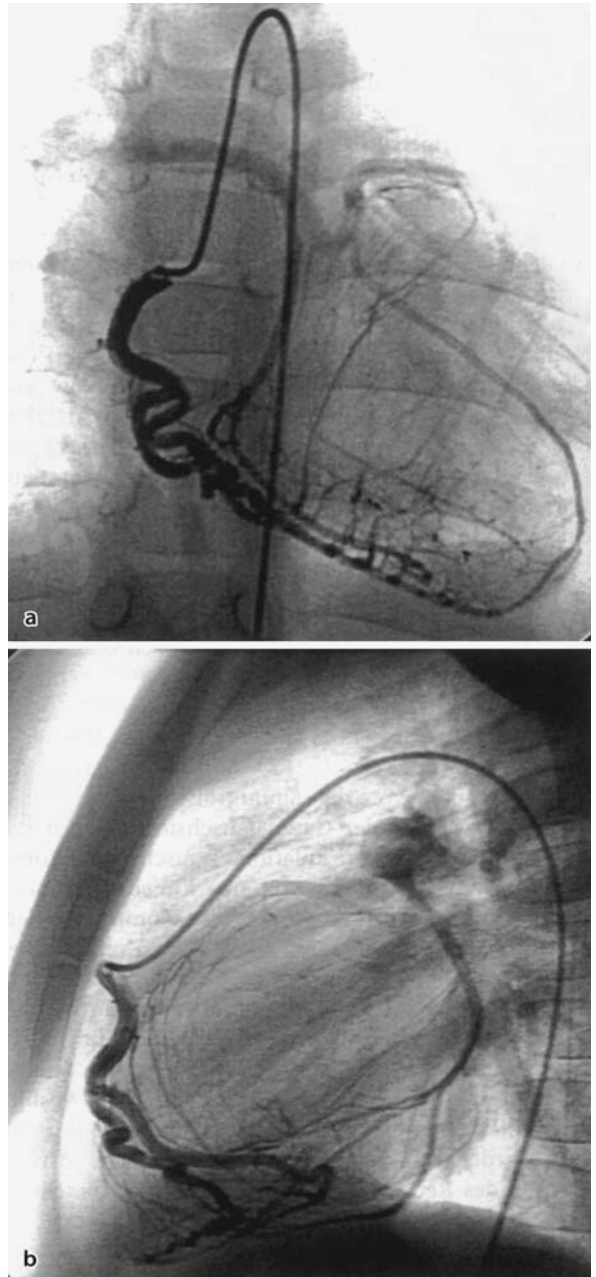
## Therapie

Therapie der Wahl ist die chirurgische Unterbindung des zuführenden Shuntgefäßes. Von koronararteriellen Fisteln ist die kongenitale Fehlmündung einer Koronararterie aus der Pulmonalarterie zu unterscheiden. Diese Gefäßfehlbildung bedarf der chirurgischen Reimplantation der Koronararterie in die Aorta um eine ischämische Kardiomyopathie kausal zu behandeln.

## Bronchopulmonale Sequestration

Die bronchopulmonale Sequestration ist definiert als Abschnitt des Lungenparenchyms mit einer inkompletten oder fehlenden Verbindung zu den zentralen Luftwegen sowie mit einer Gefäßversorgung durch ein aberrierendes arterielles Gefäß. Letzteres entspringt entweder direkt der Aorta oder einem ihrer Gefäßabzweige.

Es wird unterschieden zwischen der intralobären Sequestration, bei der eine gemeinsame viszerale Pleura mit dem benachbarten gesunden Lungengewebe geteilt wird, und der extralobären Sequestration, bei der der



■ **Abb. 9.69a,b.** Selektive Koronarangiographie bei einem knapp 2-jährigen Junge mit Bland-White-Garland-Syndrom. Dargestellt ist die Angiographie (a) in a.-p.- und (b) seitlicher Projektion mit Abfluss des Koronarblutes über Kollateralgefäße von der rechten Koronararterie in die in den Pulmonalarterienstamm mündende linke Koronararterie (Links-rechts-Shunt)

Lungensequester durch eine eigene viszerale Pleura von der gesunden Lunge getrennt ist.

**Extralobäre Sequestration.** Die extralobäre Sequestration ist die seltenere Unterform der bronchopulmonalen Sequestration und kommt zumeist bei Männern vor.

Die Mehrzahl der Patienten mit dieser Erkrankung zeigt andere kongenitale Fehlanlagen, wobei die am häufigsten beobachtete Anomalie eine Zwerchfellhernie ist. Bei fehlendem Anschluss an das System der zentralen Atemwege enthält das sequestrierte Lungenareal kaum Luft. Die venöse Drainage des Lungensequesters erfolgt für gewöhnlich durch die V. azygos, so man nicht von einer systemisch pulmonal-vaskulären Fistel sprechen kann.

**Intralobäre Sequestration.** Die intralobäre bronchopulmonale Sequestration ist häufiger als die extralobuläre, mit gleicher Inzidenz bei Männern und Frauen. Diese Fehlbildung wird meist ohne die Koexistenz einer anderen kongenitalen Anomalie gefunden. Aufgrund der Tatsache, dass der sequestrierte Lungenbereich entweder über residuale Bronchien mit den zentralen Atemwegen kommuniziert oder eine Verbindung zu der benachbarten gesunden Lunge besteht, wird im Gegensatz zur extralobären Sequestration meist ein signifikanter Luftgehalt nachgewiesen. Aufgrund der häufigen Kommunikation mit den Luftwegen neigen die Patienten auch zu sekundären Infektionen in dem sequestrierten Bereich. Der arterielle Zufluss erfolgt meist von der Aorta mit einem venösen Abfluss über die Pulmonalvenen. Im Gegensatz zur extralobären Sequestration ist die intralobäre Sequestration in den meisten Fällen also eine echte systemische pulmonal-vaskuläre Fistel. Von den 547 untersuchten Fällen einer bronchopulmonalen Sequestration waren 400 intralobär, 133 extralobär und 14 gemischt intralobär und extralobär.

### Klinik

Extralobäre Sequestrationen sind meist asymptomatisch und werden zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckt. Größere Sequestrationen können jedoch eine respiratorische Insuffizienz bereits bei Neugeborenen verursachen. Die Hauptsymptome der intralobären Sequestration sind dagegen Fieber, Husten, interkorrente Pneumonien sowie Hämoptysen, die oft erst im Erwachsenenalter auftreten. Das klinische Bild ähnelt dem der Bronchoektasien und kann insbesondere dann mit dieser Erkrankung verwechselt werden, wenn auf der Röntgenübersichtsaufnahme zystische Veränderungen in dem durch Infektion umgebauten Lungensequester nachgewiesen werden können.

### Diagnose

Die Diagnose der bronchopulmonalen Sequestration erfolgt zunächst aufgrund der typischen basalen Lokalisation der Verdichtungen in der Thoraxröntgenaufnahme. Die Veränderungen in den Bronchien können meist durch die Bronchoskopie nicht dargestellt werden. Bestätigt wird die Diagnose durch eine HR-Computertomographie und die Darstellung des aberranten arteriellen Gefäßes durch die Angiographie.

### Therapie

Therapie der Wahl ist die operative Resektion des Lungensequesters, wobei die exakte Lokalisation des zuführenden arteriellen Gefäßes zur Vermeidung von Blutungskomplikationen essenziell ist. Ein interventioneller Verschluss des arteriellen Nutritionsgefäßes mit Coil- oder Schirmtechnik wird der Operation meist vorangestellt, häufig reicht diese Intervention auch aus, um die Symptomatik einer Hyperzirkulation zu korrigieren. Extralobäre Lungensequester können meist ohne Beeinträchtigung des umliegenden gesunden Lungengewebes reseziert werden, bei der intralobären Sequestration ist dagegen die Lobektomie das etablierte Vorgehen. Die postoperative Prognose ist gut.

### Literatur

- Asayama J, Shiguma R, Katsume H, Ijichi H (1984) Pulmonary varix. *Angiology* 35/11:735–9
- Bahler RC, Carson P, Traks E, Levene A, Gillespie D (1969) Absent right pulmonary artery. Problems in diagnosis and management. *Am J Med* 46/1:64–71
- Baum D, Khoury GH, Ongley PA et al. (1964) Congenital stenosis of the pulmonary artery branches. *Circulation* 29:680–684
- Bove EL, de Leval MR, Taylor JF, Macartney FJ, Szarnicki RJ, Stark J (1981) Infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous drainage: surgical treatment and long-term results. *Ann Thorac Surg* 31/6:544–550
- Burke CM, Safai C, Nelson DP, Raffin TA (1986) Pulmonary arteriovenous malformations: a critical update. *Am Rev Respir Dis* 134/2:334–339
- Chilvers ER, Whyte MK, Jackson JE, Allison DJ, Hughes JM (1990) Effect of percutaneous transcatheter embolization on pulmonary function, right-to-left shunt, and arterial oxygenation in patients with pulmonary arteriovenous malformations. *Am Rev Respir Dis* 142/2:420–425
- Chiu RCJ, Herba MJ, Vilora J, Mulder DS (1981) Thoracopulmonary hypoplasia with systemic artery-pulmonary vessel fistulae: report of a case. *Ann Thorac Surg* 31:360–363
- Cogswell TL, Singh S (1986) Agenesis of the left pulmonary artery as a cause of hemoptysis. *Angiology* 37:154–159
- Dighiero J, Fiandra O, Barcia A et al. (1957) Multiple pulmonary stenoses with pulmonary hypertension. Report of a case. *Acta Radiol* 48:439–443
- Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes MR (1974) Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 49/7:460–465
- Elliott LP, Schiebler GL (1971) A roentgenologic-electrocardiographic approach to cyanotic forms of heart disease. *Pediatr Clin North Am* 18/4:1133–1161
- Gay BB, Franch RH, Shuford WH et al. (1963) The roentgenologic features of single and multiple coarctations of the pulmonary artery and branches. *Am J Roentgenol* 90:599–605
- Gomes MR, Bernatz PE, Dines DE (1969) Pulmonary arteriovenous fistulas. *Ann Thorac Surg* 7/6:582–593
- Gumbiner CH, Mullins CE, McNamara DG (1980) Pulmonary artery sling. *Am J Cardiol* 45/2:311–315
- Hatten HP, Lorman JG, Rosenbaum HD (1977) Pulmonary sling in the adult. *AJR Am J Roentgenol* 128/6:919–921
- Hughes CW, Rumore PC (1944) Anomalous pulmonary veins. *Arch Pathol* 37:364–371
- Kiely B, Filler J, Stone S et al. (1967) Syndrome of anomalous venous drainage of the right lung to the inferior vena cava. A review of

- 67 reported cases and three new cases in children. *Am J Cardiol* 20:102–105
- Kissner DG, Sorkin RP (1986) Anomalous pulmonary venous connection. Medical therapy. *Chest* 89/5:752–754
- Klinck GH, Hunt HD (1933) Pulmonary varix with spontaneous rupture and death. Report of a case. *Arch Pathol* 15:227–235
- Kozuka T, Nosaki T (1968) A pulmonary vein anomaly: unusual connection and tortuosity of the right lower lobe vein. *Br J Radiol* 41/483:232–234
- McDonald AH, Gerlis LM, Sommerville J (1969) Familial arteriopathy with associated pulmonary and systemic arterial stenoses. *Br heart J* 31:375–379
- Mortensson W, Lundström NR (1974) Congenital obstruction of the pulmonary veins at their atrial junctions. Review of the literature and a case report. *Am Heart J* 87:359–365
- Pennington DW, Gold WM, Gordon RL, Steiger D, Ring EJ, Golden JA (1992) Treatment of pulmonary arteriovenous malformations by therapeutic embolization. Rest and exercise physiology in eight patients. *Am Rev Respir Dis* 145/5:1047–1051
- Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R (1979) Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax* 34/1:96–101
- Stone DN, Bein ME, Garris JB (1980) Anomalous left pulmonary artery: two new adult cases. *AJR Am J Roentgenol* 135/6: 1259–1263
- Winfield ME, McDonnel GM, Steckel RJ (1964) Multiple coarctations of the pulmonary arteries with associated infundibular pulmonic stenosis. Case report with serial right-heart catheterization studies obtained at a three-year interval. *Radiology* 83:854–857