

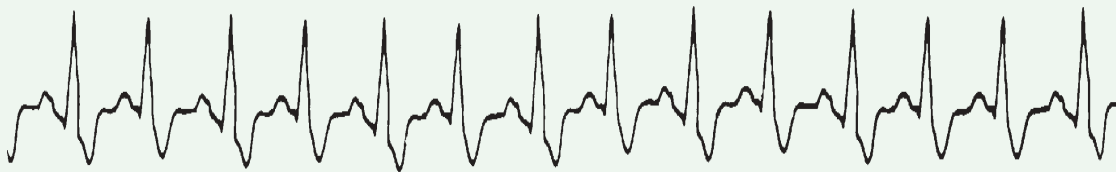
INTERN

Das Journal des Berufsverbandes Österreichischer Internisten

Pulmonale Hypertension - ein Update

von

Univ.-Prof. Dr. Irene M. Lang



Österreichische Post AG / Sponsoring Post
1200 Wien, GZ.02Z031148

23. Jahrgang - 2 / 2010

Preis: 7 Euro

Zeitung des Berufsverbandes Österreichischer Internisten, 1200 Wien,
Treustrasse 43/4/4, Tel /Fax. 01/270 24 57, e-mail: sekr@boei.or.at, www.boei.or.at
Redaktion, Anzeigenleitung, Layout, Verleger und Herausgeber: Dr. Martina Wölfl-Misak,
2103 Langenzersdorf, Barwichgasse 17, **Sekretariat:** Bernadette Teuschl, Susanne Bachtrog
Druck: AV+Astoria Druckzentrum GmbH, Faradaygasse 6, 1030 Wien

VORSTANDSMITGLIEDER

Präsidentin: Dr. Heidemarie Müller-Ringl ♦ **Präsident elect:** Dr. Hans Walek ♦ **Präsident past:**
Univ.-Prof. Dr. Gebhard Mathis ♦ **1.Vizepräsident:** Dr. Alfred Ferlitsch ♦ **2.Vizepräsident:** Dr.
Monika Steininger ♦ **Kassierin:** Dr. Doris Kerö ♦ **Schriftführer:** Dr. Johannes Fleischer ♦

Spitalsärztevertreter: Dr. Istepan Kürkciyan

Kooptiertes Mitglied der ÖGIM: Dr. Günther Wawrowsky

Fortbildungsreferat:

Dr. Arthur Udo Ehmsen, Univ.-Prof. Dr. Gebhard Mathis, Dr. Martina Wölfl-Misak

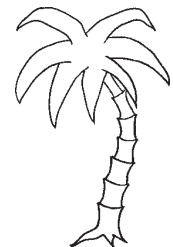
LANDESGRUPPEN

Burgenland: Dr. Karl Kos ♦ **Kärnten:** Dr. Alfred Ferlitsch ♦ **Niederösterreich:** Dr. Lothar Fiedler,
Dr. Gerhard Habeler ♦ **Oberösterreich:** Dr. Maximilian Rosivatz ♦ **Steiermark:** Dr. Wilfried Kaiba
♦ **Vorarlberg:** Dr. Johann Brändle

Ehrenmitglied: Dr. Herbert Schindler

Aus dem Inhalt:

| | |
|---|----|
| Brief der Präsidentin | 3 |
| Pulmonale Hypertension - ein Update | 4 |
| Kurskalender | 14 |



Der
Berufsverband Österreichischer
Internisten
wünscht allen Kolleginnen und Kollegen
einen schönen und erholsamen Urlaub.



Dr. Heidemarie
Müller-Ringl

Präsidentin

des

Berufsverbandes

Österreichischer

Internisten

Frauen in der Medizin

Dieses Thema bietet zwei Betrachtungsweisen: einerseits die Frau als Patientin, auf der anderen Seite steht die Frau als Medizinerin.

Gender Medizin ist in den letzten Jahren mehr und mehr in den Vordergrund gerückt; mit gutem Recht. Wenn es nicht gerade um gynäkologische/urologische Themen geht, werden Frauen und Männer in einen Topf geworfen. Prospektive Studien, in denen die Geschlechter getrennt betrachtet werden, gibt es kaum. Dabei wird immer augenscheinlicher, dass sich Diagnostik und Therapie bei Frauen und Männern in vielen Themen unterscheiden. Frauen und Männer leiden an den gleichen Krankheiten auf unterschiedliche Weise. Gender Medizin betrifft natürlich beide Geschlechter, dennoch möchte ich die Männer in diesem Artikel etwas „vernachlässigen“.

Im Jänner dieses Jahres wurde ein umfassender Bericht über die Frauengesundheit in der EU veröffentlicht. Kernpunkte dieses Reports sind eine höhere Lebenserwartung von Frauen, eine sinkende Fertilitätsrate (von 2,6 Kindern auf ca. 1,4 Kinder in den letzten 40 Jahren), eine höhere Prävalenz von Demenz/Depressionen sowie von PCP und Osteoporose bei Frauen, und rasch zunehmende Adipositas (die höchsten Prozentsätze von Frauen mit Adipositas finden sich in Österreich!!, Großbritannien und Deutschland). Weiters ist der Gebrauch von Beruhigungsmitteln in den meisten EU-Ländern bei Schülerinnen höher als bei Schülern. Anhand dieser Aussagen zeigt sich die große Bandbreite an geschlechtsspezifischen Details. Geschlechterunterschiede sind für die Prävalenz von Krankheiten, die Fülle an Risikofaktoren und die Gesundheitsversorgung relevant. Es gilt daher, diese Tatsachen mehr ans Licht zu bringen, sodass sich auch gesundheitspolitische Konsequenzen daraus ergeben können. Die nunmehrige Etablierung eines Lehrstuhls für Gender-Medizin an der Universität Wien, den Frau Prof. Kautzky-Willer innehat, ist daher sehr zu begrüßen.

Die Besetzung dieser Professur mit einer Frau ist auch deshalb hervorzuheben, weil derzeit noch vielfach die Vergabe von Spitzenpositionen an Männer erfolgt. Dominieren bei den TurnusärztInnen die Frauen noch mit über 50% das Feld, befinden sie sich in gehobenen Positionen – akademisch wie klinisch – jedoch deutlich in der Minderzahl. Gender Mainstreaming hat das hehre Ziel, die Chancengleichheit von Männern und Frauen zu realisieren. Von der EU berechnete Daten zeigen, dass Frauen den doppelten Aufwand betreiben müssen, um eine Professur zu erhalten. Das Bestehen von „Männernetzwerken“ ist mit ursächlich für diese Tatsache, wohl aber auch die Doppelbelastung mit Beruf und Familie, der Frauen häufig ausgesetzt sind.

Ohne Unterstützung von Ehemännern, Großeltern oder anderen die Kinder betreuenden Personen ist es kaum möglich, die Spitalsausbildung zu absolvieren, eine Ordination zu führen oder als Ärztin überdurchschnittlich erfolgreich zu sein. In diesen Punkten hat Österreich sicher Aufholbedarf, beispielsweise im Bereich der Kinderbetreuung (Kindergärten in Krankenhäusern, etc.). Auch die in Planung befindlichen Ärzte-GmbHs würden für Frauen mit Ordinationen eine Arbeitserleichterung –z.B. durch flexible Arbeitszeiteinteilung – ermöglichen.

Sowohl Gender Medizin als auch Gender Mainstreaming stecken noch in den Kinderschuhen, es ist jedoch an der Zeit, dass sie erwachsen werden.

Dr. Heidemarie Müller-Ringl

Pulmonale Hypertension - ein Update

Von
Univ.-Prof. Dr. Irene M. Lang
cand.med. Julia Dudczak

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof.Dr. Irene M. Lang
Univ.Klinik für Innere Medizin II,
Kardiologie
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20,
1090 Wien, Österreich

Tel.: +431 40400 4614
Fax: +431 408 11 48
email: irene.lang@meduniwien.ac.at

Erstpublikation bei Universimed Publishing GmbH
(Jatros 1/2010)

Die pulmonale Hypertension (PH) ist eine seltene Erkrankung- für die pulmonal- arterielle Hypertension (PAH) wird zum Beispiel eine Inzidenz von 2 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr angegeben (1). Die Krankheit führt unbehandelt nach im Median 2.8 Jahren zum Tod. Deshalb gewinnen die frühzeitige Erkennung und der rasche Therapiebeginn immer mehr an Bedeutung.

Die pulmonale Hypertension ist durch eine pathologische Druckerhöhung im kleinen Kreislauf charakterisiert. Die Definition der PH lautet: pulmonal- arterieller Mittel- druck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe, wobei es sich hier um invasiv mittels Rechtsherzkatheter gemessene Druck- werte handelt. Die präkapillären Formen, Prototyp pulmo- nal- arterielle Hypertension (PAH), sind durch einen Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PCWP) ≤ 15 mmHg charakterisiert (2).

Im Rahmen des vierten World Symposiums in Dana Point 2008 wurde dieser Definition eine Ergänzung hin- zugefügt: Die obere Normgrenze des mPAP beim Gesun- den liegt bei 20.5 mmHg. Deshalb wird bei einem mPAP zwischen 21 und 24 mmHg von einer „Borderline- PH“ gesprochen.

In den letzten Jahren ergaben sich neue Erkenntnisse im pathophysiologischen Bereich und durch klinische Stu- dien. Diesen wurde in einer neuen Klassifikation Rech- nung getragen.

1. Ursachen und Klassifikation

Die pulmonale Hypertension wird nach der klinischen WHO- Klassifikation in 5 Kategorien eingeteilt. Diese Klas- sifikation wurde bei dem vierten World Symposium in Dana Point 2008 aktualisiert. Der Schwerpunkt wurde auf die Fortschritte in Diagnose und Therapie und die zugrunde- liegenden Mechanismen für die Entstehung des Lungen- hochdrucks gelegt (3). Tabelle 1 zeigt die „Dana Point Klassifikation der PH“, die derzeit verwendet wird, im De- tail.

Die Änderungen, im Vergleich zur früheren Klassifikati- on betreffen vor allem die pulmonal- arterielle Hyperten- sion, im Besonderen die idiopathische und hereditäre Form. Eine weitere Änderung betrifft die pulmonal- veno- okklusive Erkrankung und die pulmonal- kapilläre Erkran- kung, die zu einer eigenen Untergruppe der PAH zusam- mengefasst wurden. Die vierte Gruppe der pulmonalen Hypertension, die chronisch thromboembolische pulmo-

1. Pulmonal-arterielle Hypertension (PAH)

- 1.1. Idiopathisch (iPAH)
- 1.2. Hereditär
 - 1.2.1. BMPR2 *
 - 1.2.2. ALK1 **, Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie)
 - 1.2.3. unbekannt
- 1.3. durch Medikamente bzw. Drogen verursacht
- 1.4. Assoziiert mit
 - 1.4.1. Kollagenosen
 - 1.4.2. HIV- Infektion
 - 1.4.3. portaler Hypertension
 - 1.4.4. kongenitalen Herzerkrankungen
 - 1.4.5. Schistosomiasis
 - 1.4.6. chronisch hämolytischer Anämie
- 1.5. persistierende PH des Neugeborenen

1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2. PH mit Linksherzerkrankung

- 2.1. Systolische Dysfunktion
- 2.2. Diastolische Dysfunktion
- 2.3. Klappenerkrankung

3. PH aufgrund von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. COPD
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
- 3.4. Atemstörung während des Schlafes
- 3.5. Alveoläre Hypoventilationserkrankungen
- 3.6. Lang dauernder Aufenthalt in großen Meereshöhen
- 3.7. Entwicklungsanomalien

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH)

5. PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2. Systemerkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans- Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
- 5.3. Metabolische Erkrankungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4. Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Dialyse

* BMPR2 Bone morphogenetic Protein Receptor Type 2

** ALK1 Activin Receptor- Like Kinase Type 1

Tab. 1: Aktuelle WHO-Klassifikation der PH (Dana Point 2008), modifiziert nach Simmoneau (8)

nale Hypertension (CTEPH) wird nun nicht mehr weiter in Subgruppen unterteilt. Die fünfte Gruppe, pulmonale Hypertension mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen, ist durch die neue Unterteilung in vier Untergruppen aus sagekräftiger geworden.

Gruppe 1: PAH

Die pulmonal-arterielle Hypertension ist durch Vaso- konstriktion, pulmonale Arteriopathie, Inflammation und Thrombose charakterisiert. Diese auf endothelialer Fehl- funktion basierenden Mechanismen führen zu einem er- höhten pulmonalen vaskulären Widerstand, erhöhter rechtsventrikulärer Nachlast und schlussendlich zum Rechtsherzversagen. Eine verstärkte Thrombose-

neigung, eine verminderte Stickstoffmonoxid (NO)- Bioverfügbarkeit, eine verminderte Prostacyclin- Synthe- se und die Überexpression von Angiotensin- 1 werden beobachtet.

Derzeit wird die Rolle der Rho (Ras homologen) GTP- Bindungsprotein- Familie, die in zahlreiche zelluläre Pro- zesse involviert ist, wie zum Beispiel die endotheliale Funktion und Vasokonstriktion, näher betrachtet. Störun- gen im Rho- GTP- System sind für die Erhöhung der Per- meabilität von Bedeutung, sowie in die Thrombus- entstehung, die Proliferation, Migration und Apoptose von Endothelzellen involviert (4).

Die Kommunikation zwischen Endothel und den vas- kulären glatten Muskelzellen wird im Kontext mit Mutati- onen im bone morphogenetic receptor protein type 2

(BMP2)- Gen, Veränderungen im Angiopoietin- 1/ TIE2- Signalweg und im Serotonin- Signalweg erforscht (4).

Serotonin ist ein Neurotransmitter, jedoch auch ein potenter pulmonaler Vasokonstriktor, der mitogene Effekte auf die glatten Muskelzellen ausübt. In Patienten mit PAH wurde eine Serotonin- Überexpression gefunden, die häufig mit einer schweren hypoxischen pulmonalen Hypertension in Verbindung steht (4, 5).

Die Thromboseneigung ist ein Charakteristikum der pulmonalen Hypertension. Die Hochregulation der Gene plasminogen activator inhibitor- 1 (PAI- 1) und des tissue factor (TF) greifen in den Gerinnungskreislauf ein und führen zu Thrombosen (4).

NO ist ein potenter Vasodilatator. Die Inhibition der endothelialen NO- Synthase führt zu vermehrter Vasokonstriktion, einem Charakteristikum der frühen pulmonalen Hypertension.

Patienten mit PAH haben niedrige Prostazyklin- Spiegel, was zu einer relativen Defizienz der vasodilatativen und antiproliferativen Effekte von Prostazyklin (PGI 2) führt. Bei Patienten mit schwerer PAH besteht ein Ungleichgewicht in der lokalen Produktion von PGI- 2 und einer reduzierten Expression der PGI- 2 Synthase (5).

Die Rolle der Angiogenese in der Pathogenese der PAH bleibt kontrovers. Eine Hypothese, die Tuder et al. (6) unterstützen, geht davon aus, dass Angiogenese die Entwicklung einer PAH vorantreibt. So wurden bei PAH- Patienten erhöhte Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des VEGF- Rezeptors 2 gefunden. Weiters beobachtete man endotheliale Monoklonalität, einen Verlust der Tumorsuppressorgene in Endothelzellen und eine verminderte Apoptose.

Im Gegensatz dazu betrachtet Ghofrani (5) die Angiogenese als protektiv, da die Hemmung von Angiogenesefaktoren zur Entwicklung einer Hypoxie- induzierten pulmonalen Hypertension führt (5).

Inflammation spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PAH. Hier interagieren viele verschiedene Zellen und Faktoren, wie Makrophagen, T- und B- Lymphozyten, dendritische Zellen, Autoantikörper, Chemokine, Cytokine, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren, die das pulmonale vaskuläre Remodeling begünstigen. Mitochondriale und Ionen- Kanal- Dysregulationen fördern die Entwicklung der zellulären Resistenz gegenüber Apoptose (7).

Die PAH wird zunehmend als chronisch proliferative Erkrankung der Lungengefäße verstanden. Die Erkennung von komplexen entzündlichen Störungen im Gefäßumbau- Prozess (vaskuläres Remodeling) eröffnet neue Ziele für die Therapie, wie zum Beispiel den Einsatz von Tyrosinkinase- Inhibitoren wie Imatinib („Reverse- Remodeling“) (7).

1.1/1.2. Idiopathische und hereditäre PAH

Die idiopathische PAH (iPAH) wird als sporadische Erkrankung bezeichnet, bei der weder eine positive Familienanamnese noch zugrundeliegende Risikofaktoren identifiziert werden können (8).

Der hereditären PAH (HPAH) liegen Keimbahnmutationen in Genen der transforming growth factor β (TGF β)- Superfamilie zugrunde. In 70% der Fälle handelt es sich um „loss- of- function“- Mutationen im BMP2- Gen (9, 10).

BMP2 spielt eine bedeutende Rolle für das Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Apoptose (1, 4). Das Fehlen dieses Gens führt zu vermehrter endothelialer Apoptose, was wiederum die endotheliale Dysfunktion begünstigt (4). Es wird eine „2 hit“- Hypothese diskutiert, das heißt man geht davon aus, dass vaskuläre Abnormalitäten durch die Akkumulation von genetischen und/ oder ökologischen Veränderungen hervorgerufen werden (4).

Seltener werden Mutationen im activin receptor- like kinase type 1 (ALK1)- oder Endoglin- Gen gefunden, die mit dem Auftreten der hereditären hämorrhagischen Teileangiektasie assoziiert sind (1). Die Gene der TGF β - Superfamilie werden autosomal dominant vererbt und können durch Phosphorylierung von Smad 1,5 und 8 das Wachstum von Gefäßzellen regulieren (1).

Da bei der hereditären PAH eine familiäre Komponente nachgewiesen werden konnte, wird eine genetische Testung auf Mutationen im BMP2-, ALK1- und Endoglin- Gen und ein klinisches Monitoring in betroffenen Familien empfohlen. Dieses Monitoring beinhaltet eine jährliche klinische Untersuchung, ein EKG, eine Stress- Echokardiographie, eine Doppler- Echokardiographie und einen Rechtsherzkatheter (1).

Gruppe 2: PH mit Linksherzerkrankungen

Linksherzerkrankungen sind die häufigste Ursache der pulmonalen Hypertension (11). Es werden drei ätiologische Subgruppen unterschieden: systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion und Klappenerkrankungen.

Linksventrikuläre Dysfunktion oder Klappenerkrankungen führen zu einer Erhöhung des linksatrialen Drucks mit passiver Druckrückwirkung und folglich zu einem erhöhten pulmonal- arteriellen Druck (PAP). Der pulmonal- vaskuläre Widerstand ist meist normal (8). In manchen Fällen ist die Erhöhung des PAP disproportional zu der durch den arteriellen Druck im linken Herzen erwarteten Druckerhöhung. Dann ist häufig auch der pulmonal- vaskuläre Widerstand erhöht (8).

Gruppe 3: PH aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie

In dieser Gruppe ist die häufigste Ursache der pulmonalen Hypertension die alveoläre Hypoxämie bedingt durch eine Lungenerkrankung, gestörte Atemkontrolle oder Aufenthalt in großen Höhen (8).

Im Vergleich zur früheren Klassifikation besteht die Änderung in dieser Gruppe darin, dass Lungenerkrankungen mit gemischt obstruktiv/ restriktivem Muster, wie zum Beispiel chronische Bronchiektasie, cystische Fibrose und pulmonale Fibrose, hinzugefügt wurden.

Die meisten Patienten mit parenchymatösen Lungenerkrankungen weisen eine nur moderate PH auf. Bei manchen Patienten besteht jedoch eine massive PAP- Erhöhung. In diesen Fällen spricht man von „out- of- proportion PH“, die durch Atemwegsobstruktion, schwere Hypoxämie, Hypokapnie und eine niedrige Diffusionskapazität charakterisiert ist (8, 12).

Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH)

CTEPH ist durch die Persistenz von Thromben in der pulmonalen Strombahn charakterisiert. In der Folge kommt es zu einer Obstruktion der pulmonalen Gefäße. Dies führt zu einer Erhöhung des pulmonal- vaskulären Widerstandes, mit dem Endzustand einer fortschreitenden Rechtsherzinsuffizienz.

Häufig ist das auslösende Ereignis eine akute Pulmonalembolie. Zwischen 0.5 und 4% der Patienten mit akuter Pulmonalembolie entwickeln eine CTEPH (13).

Traditionelle Thrombose- Risikofaktoren konnten nicht nachgewiesen werden. Jedoch sind gewisse Krankheitsbilder wie zum Beispiel Splenektomie, ventrikulo- atrialer Shunt oder entzündliche Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko eine CTEPH zu entwickeln, verbunden (14, 15).

Es wird empfohlen Patienten mit CTEPH an ein spezialisiertes Zentrum zu überweisen um die Möglichkeit der pulmonalen Thrombendarrektomie, der einzigen kurativen Therapie, zu diskutieren. Ob der Patient operabel ist oder nicht, hängt von der Lokalisation der Thromben in den Pulmonalarterien ab (zentrale versus distale Pulmonalarterien). Inoperable Patienten werden in Studien eingeschlossen und medikamentös behandelt (12).

Gruppe 5: PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

In diese Kategorie gehören unter anderem hämatologische Erkrankungen, Systemerkrankungen wie die Sarkoidose, metabolische Erkrankungen wie zum Beispiel Schilddrüsenerkrankungen und weiters Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis und chronisches Nierenversagen mit Dialyse (8).

2. Symptomatik

Nach der physischen Einschränkung, die durch die pulmonale Hypertension verursacht wird, teilt man die Erkrankung analog dem NYHA- Schema in vier funktionelle Klassen ein (Tabelle 2). Dies hat einerseits prognostische

Relevanz, da die Lebenserwartung ab dem Stadium III deutlich sinkt, andererseits ist es auch für die Therapieentscheidung eine gute Hilfestellung.

Die Symptome der PH sind äußerst unspezifisch- Belastungsdyspnoe, Leistungsabfall und Tagesmüdigkeit können eine Vielzahl von Ursachen haben, von denen die meisten auch signifikant häufiger vorkommen als die PH. Deshalb ist es umso wichtiger, differentialdiagnostisch an die PH zu denken, wenn häufigere Ursachen ausgeschlossen werden konnten. Vor allem jüngere Patienten mit nicht durch andere Ursachen erklärbarer Dyspnoe sollten in Richtung pulmonale Hypertension abgeklärt werden.

Weitere mögliche Symptome sind Angina pectoris, Synkope, periphere Ödeme und Aszites.

3. Diagnostik

3.1. Screening

Nicht- invasive Untersuchungen sind die physikalische Untersuchung, das EKG, das transthorakale Röntgen, die Echokardiographie, die kardiale Magnetresonanztomographie und die Bestimmung von Biomarkern.

Bei der phikalischen Untersuchung findet sich häufig ein gespaltener zweiter Herzton und ein Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz).

Im EKG können sich Hinweise auf eine rechtsventrikuläre Hypertrophie wie Rechtstyp und eventuell ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock zeigen. Typisch sind die charakteristischen ST- Veränderungen in V2 bis V4.

Im Thoraxröntgen findet sich bei PH typischerweise eine Erweiterung der Pulmonalarterien- Hauptstämme mit relativer Minderdurchblutung der Peripherie. Der rechte Vorhof und Ventrikel können vergrößert sein. Spezielle Ursachen der PH, wie zum Beispiel eine interstitielle Lungenerkrankung (Sarkoidose) können mittels Thoraxröntgen vermutet werden.

Weiters sollten Lungenfunktionstests durchgeführt werden, um bestehende Lungenerkrankungen auszuschließen oder zu diagnostizieren. Die chronisch obstruk-

| WHO- Klassifikation | Klinik | Mittlere Überlebensdauer |
|--------------------------|--|--------------------------|
| Klasse I- asymptomatisch | Minimale Symptome; keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; Beschwerdefreiheit bei normaler Anstrengung | 5 Jahre |
| Klasse II- leicht | Dyspnoe oder Erschöpfungszustände bei normaler Aktivität; beschwerdefrei im Ruhezustand; leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit | 5 Jahre |
| Klasse III- mittelschwer | Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkope bei minimaler Belastung; körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt | 2.6 Jahre |
| Klasse IV- schwer | Keine körperliche Anstrengung möglich; Dyspnoe oder Erschöpfung im Ruhezustand; jegliche Aktivität wird als unangenehm empfunden; Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz | 6 Monate |

Tab. 2: Funktioneller Schweregrad der PAH (WHO)

tive Lungenerkrankung (COPD) weist ein obstruktives Muster auf, während ein restriktives Muster für eine interstitielle Lungenerkrankung, eine neuromuskuläre Schwäche oder Erkrankungen der Thoraxwand sprechen. Eine schwere COPD oder eine schwere interstitielle Lungenerkrankung können kausal für eine PH sein (Gruppe 3 der pulmonalen Hypertension).

Das wichtigste Screeningtool ist die Echokardiographie. Mittels Echokardiographie kann die Trikuspidalrefluxgeschwindigkeit (TIPG) bestimmt werden, mit deren Hilfe der pulmonal-arterielle Druck errechnet werden kann. Der systolische pulmonal-arterielle Druck gilt ab einem Wert > 40 mmHg als erhöht. Eine TIPG ≥ 31 mmHg gilt ebenfalls als erhöht (2). Bei einer TIPG zwischen 2.5 und 2.8 m/s spricht man von einer grenzwertigen PH, ab einer TIPG > 2.8 m/s liegt eine manifeste PH vor. Zusätzlich können alternative Ursachen für die gegebene Symptomatik bewiesen oder ausgeschlossen werden (zum Beispiel eine Aortenstenose).

Derzeit gewinnt die kardiale Magnetresonanztomographie als akuter Vasodilatator-Test in Ruhe und während Belastung an Bedeutung. Es können das kardiale Volumen, die Muskelmasse und Funktion gemessen werden. Genaue Flussmessungen im Herzen und den großen Gefäßen sind mit einer speziellen Bildgebung, dem „velocity-encoded imaging“ möglich (2).

Die Biomarker BNP und NT-proBNP sind bedeutende Parameter der Herzinsuffizienz und werden im Rahmen der Diagnostik der pulmonal-arteriellen Hypertension als prognostische Verlaufsparameter eingesetzt (2).

Weitere Biomarker, die bestimmt werden, sind Troponin T, D-Dimer, Endothelin-1, Stickstoffmonoxid (NO), Prostaglandine und cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP).

3.2. Staging und Follow-up assessment

Der Goldstandard in der Diagnostik der pulmonalen Hypertension ist der Rechtsherzkatheter. Mit dieser invasiven Messung werden Drücke und Volumina bestimmt, wie der pulmonal-arterielle Druck, das Herzzeitvolumen, der Druck im rechten Vorhof und der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (2). Mittels Rechtsherzkatheter kann die Schwere der PH bestimmt werden. Er dient der Therapieevaluierung und ist eine wichtige Säule im Follow-up.

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein Parameter für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit. Es wird die Gehstrecke gemessen, die Patienten in 6 Minuten zurücklegen. Eine Gehstrecke < 332 Meter gilt als prognostisch ungünstig (2). Der Schweregrad der Dyspnoe wird mittels der Borg Dyspnoe Skala ermittelt.

Um andere Formen der pulmonalen Hypertension zu diagnostizieren beziehungsweise auszuschließen, bedarf es zusätzlicher bildgebender Verfahren.

In der Diagnostik der CTEPH, die durch chronische, sich nicht auflösende Thromben in den Pulmonalarterien bedingt ist, spielen die Ventilations-Perfusionsszintigraphie (V/Q-Scan), die CT-Angiographie, die Magnetresonanztomographie (MRI) und die Pulmonalisangiographie eine bedeutende Rolle. Das typische Bild einer CTEPH zeigt einen Ventilations-Perfusions-Mismatch im V/Q-Scan.

In der CT-Angiographie und der MRI kann thrombotisches Material nachgewiesen werden.

Die Pulmonalisangiographie dient der Diagnosestellung und der Klärung der Fragestellung der Operabilität anhand der Feststellung der Lage der Gefäßverschlüsse.

Prognostische Parameter

Drei hämodynamische Parameter, die mit einem erhöhten Todesrisiko verbunden sind, konnten identifiziert werden: ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck, ein erhöhter Druck im rechten Vorhof und ein verminderter Herz-Index (2).

Prognostische Parameter, die mittels Echokardiographie ermittelt werden können, sind ein Perikarderguss, die Größe des rechten Vorhofes und das Größenverhältnis von rechtem zu linkem enddiastolischen Durchmesser. Auch mithilfe der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) lassen sich Rückschlüsse auf das mittlere Überleben ziehen. Eine TAPSE < 1.8 cm ist mit einer stärkeren rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion assoziiert (2).

Weitere prognostische Parameter sind jene der Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, maximaler Sauerstoffverbrauch), die funktionelle NYHA-Klasse und der NT-BNP-Spiegel (2).

4. Therapie

4.1. Allgemeinmaßnahmen

4.1.1. Orale Antikoagulation

70% der PAH-Patienten sind antikoaguliert (16). Das Rationale für die orale Antikoagulation basiert auf der pathohistologischen Beobachtung von thrombotischen Läsionen in der pulmonalen Mikrozirkulation. Im Fall von Eisenmenger ist die Antikoagulation bei ungefähr der Hälfte der Patienten indiziert. Der Ziel-INR sollte zwischen 1.5 und 2.5 liegen, bei CTEPH-Patienten zwischen 2.5-3.5.

4.1.2. Diuretika

Patienten mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz entwickeln häufig periphere Ödeme und Aszites und sollten deshalb mit Diuretika entwässert werden.

4.1.3. Sauerstoff

Der Großteil der Patienten mit PAH hat nur eine milde arterielle Hypoxämie. Obwohl derzeit keine Studiendaten bezüglich einer Langzeitsauerstofftherapie vorhanden sind, wird eine Sauerstofftherapie in den Guidelines empfohlen, um die arterielle Sättigung über 92% zu halten (17).

4.1.4. Digoxin

Die Gabe von Digitalis ist eine Guideline-Empfehlung (2b-C). Digoxin führt zu einer Verbesserung des Herzzeitvolumens und einer Verminderung des Noradrenalin-Spiegels (16).

4.1.5. Kalzium-Kanal-Blocker

Der hochdosierte Einsatz der Kalzium-Kanal-Blocker ist nur bei hämodynamischen Respondern mit der Diag-

nose idiopathische PAH gerechtfertigt. In diesem Kollektiv haben sie einen positiven klinischen und prognostischen Effekt (16). Der hämodynamische Responder- Status ist definiert durch einen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) um mindestens 10 mmHg und auf einen mPAP- Absolutwert von ≤ 40 mmHg. Das Herzminutenvolumen sollte dabei zunehmen oder zumindest gleich bleiben.

4.2. Gezielte Therapien der PAH

Die „targeted“ Therapien der PAH werden vor dem Hintergrund von Allgemeinmaßnahmen wie orale Antikoagulation, die Gabe von Diuretika, Digoxin, Calcium-Kanal- Blocker und Langzeitsauerstofftherapie durchgeführt (16).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über den derzeitigen Behandlungsalgorithmus der PAH. Als wichtige Neuerung wird nun erstmalig auch für PAH- Patienten im funktionellen NYHA-Stadium II eine gezielte Therapie entweder mit Endothelin- Rezeptorantagonisten oder mit Phosphodiesterase- 5- Inhibitoren empfohlen.

4.2.1. Spezifische medikamentöse Therapie

Die Rekrutierung von Studienpatienten wird durch die niedrige Inzidenz der Erkrankung erschwert.

Die Studiendesigns haben sich in den letzten Jahren stark geändert. Während um 2000 noch Plazebo-kontrollierte Studien möglich waren, ist dieses Design durch die Marktzulassungen neuer gesicherter wirksamer Therapien unethisch geworden. Neue Therapieansätze in der pulmonalen Hypertension werden mit bestehenden Kombinationstherapien in randomisierten klinischen Studien verglichen. Für diese Studien müssen geeignete Endpunkte definiert werden: diese beinhalten Leistungstests, die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und hämodynamische Parameter wie bildgebende Verfahren und Biomarker (18).

Von Bedeutung in der Therapie der PAH ist eine medikamentös- induzierte Vasodilatation. Diese ist über verschiedene Angriffspunkte möglich.

4.2.1.1. Prostazykline und Prostazyklin- Analoga

Prostazyklin wird in Endothelzellen synthetisiert und ist ein potenter Vasodilatator. Patienten mit PAH weisen eine verminderte Expression der Prostazyklin- Synthase auf. Prostazykline können intravenös, subkutan, inhalativ und oral verabreicht werden. Es stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, wie Treprostinil (subkutan, intravenös, inhalativ), Iloprost (intravenös, inhalativ), Epoprostenol (intravenös) und Beraprost (oral).

Inhalatives Iloprost und intravenöses Epoprostenol führen zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Symptome. Iloprost hat zusätzlich einen positiven Effekt auf den pulmonal- vaskulären Widerstand und auf klinische Ereignisse, während Epoprostenol den hämodynamischen Status verbessert (16). Beraprost ist von geringerer Bedeutung, da es nur nach 3 und 6 Monaten zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führt (16). Epoprostenol i.v. ist die Standardtherapie der PAH im NYHA Stadium IV, da es sehr aggressiv wirkt und einen Überlebensvorteil zeigt (16).

4.2.1.2. Endothelin- Rezeptorantagonisten (ERA)

Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor, der hauptsächlich an Endothelzellen exprimiert wird. Es sind 2 Rezeptoren bekannt- der ET- A- und der ET- B- Rezeptor. Der ET- A- Rezeptor findet sich an glatten Muskelzellen, der ET- B- Rezeptor sowohl an glatten Muskelzellen als auch an Endothelzellen.

Derzeit gibt es drei Endothelin- Rezeptorantagonisten. Bosentan ist ein dualer ET- A- und ET- B- Rezeptorantagonist, der zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der funktionellen NYHA- Klasse, des hämodynamischen Status, echokardiographischer und Dopplervariablen und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung führt (16). ET- A- Rezeptorantagonisten wie Sitaxentan und Ambrisentan, verbessern beide die Leistungsfähigkeit und Hämodynamik (16). Ambrisentan hat zusätzlich einen anderen hepatischen Metabolisierungsweg, und soll weniger Transaminasenanstiege verursachen (16).

Alle Endothelin- Rezeptorantagonisten weisen Hepatotoxizität auf, weshalb die Leberfunktionsparameter monatlich kontrolliert werden sollen. Bosentan ist zu 10% lebertoxisch, Sitaxentan zu 4% und Ambrisentan zu 2% (16).

4.2.1.3. Phosphodiesterase (PDE)- 5- Inhibitoren

Sildenafil und Tadalafil sind oral- aktive selektive Inhibitoren der cGMP- PDE- 5, welche die intrazelluläre Konzentration von cGMP erhöhen. Das Nukleotid cGMP induziert eine Relaxation und wirkt antiproliferativ auf glatte Muskelzellen. Sildenafil und Tadalafil führen zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Hämodynamik (16).

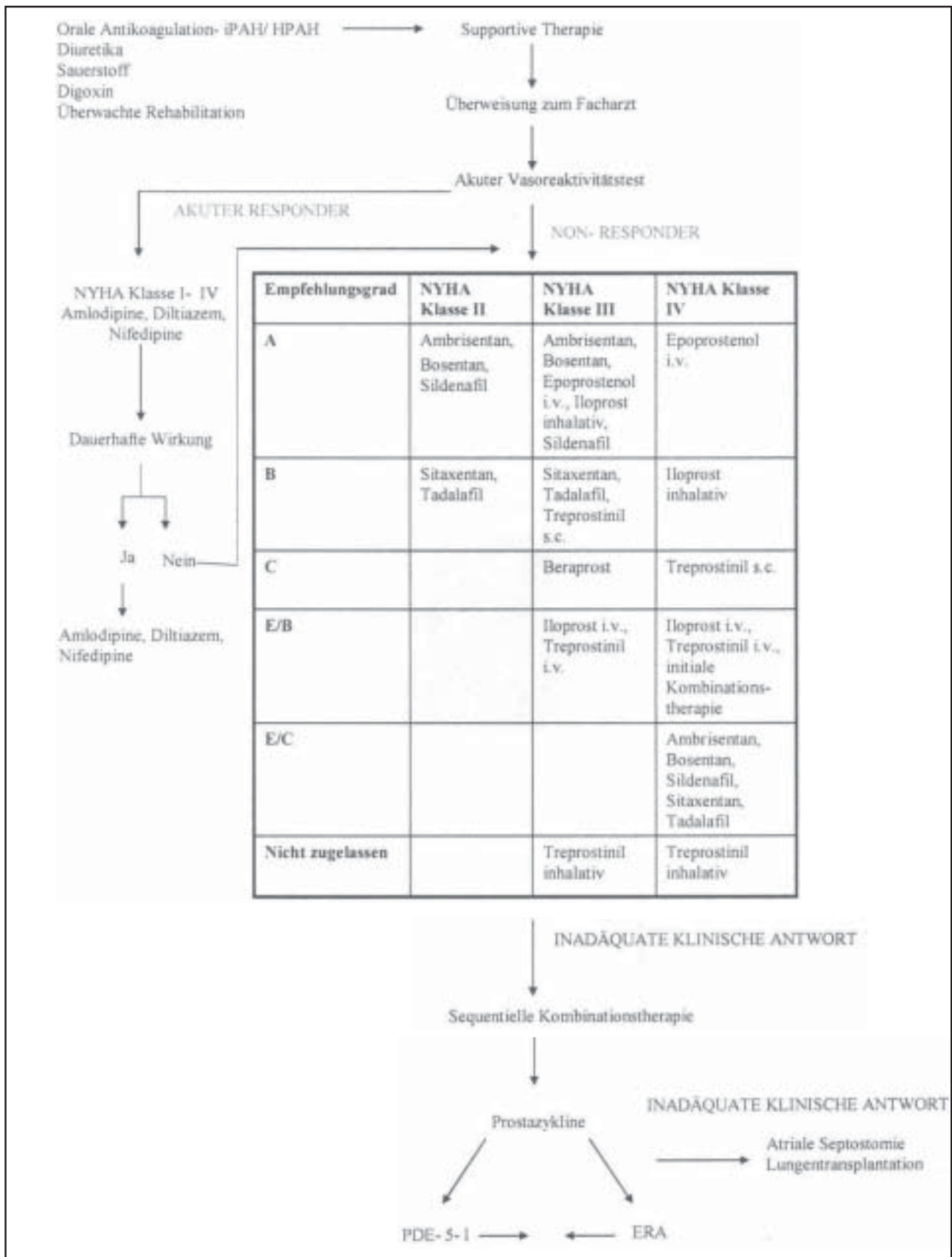
zu Tabelle 3, Seite 10:

Empfehlungsgrad

| | |
|------------|--|
| A | starke Empfehlung |
| B | mittlere Empfehlung |
| C | schwache Empfehlung |
| D | negative Empfehlung |
| E/B | mittlere Empfehlung, alleinig auf der Basis eines Experten |
| E/C | schwache Empfehlung, alleinig auf der Basis eines Experten |

Abkürzungen

| | |
|-----------|--------------------------------------|
| ERA | Endothelin-Rezeptorantagonist |
| iPAH | idiopathische pulmonale Hypertension |
| i.v. | intravenös |
| HPAH | hereditäre pulmonale Hypertension |
| NYHA | New York Heart Association |
| PDE- 5- I | Phosphodiesterase- 5- Inhibitor |
| s.c. | subkutan |



Tab. 3: Behandlungsalgorithmus des PAH, modifiziert nach Barst (16)

4.2.1.4. Neue Substanzen in der Therapie der PAH sGC- Stimulatoren

Der NO- Signalweg spielt eine wichtige Rolle für die Regulation des Gefäßtonus in der Lungenstrombahn. NO vermittelt durch die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und führt dadurch zur Vasorelaxation. In PH- Patienten ist die NO-Bioverfügbarkeit vermindert.

Ein attraktiver Therapieansatz ist daher die direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase mit sogenannten sGC- Stimulatoren, die unabhängig von NO wirken (19).

Tyrosinkinase- Inhibitoren

Wachstumsfaktoren wie Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sind entscheidend an der Pathogenese der PAH beteiligt. Sie induzieren das pulmonal- vaskuläre Remodeling und vermitteln ihre Effekte durch die Aktivierung spezifischer Rezeptor- Tyrosinkinasen (RTK). Durch die Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität mittels selektiver Tyrosinkinase- Inhibitoren werden die Liganden- induzierte Aktivierung von RTKs und somit Wachstumsfaktor- vermittelte zelluläre Effekte inhibiert (7).

Serotonin- Rezeptor- Antagonisten

Über 5- HT_{1B}- und 5- HT_{2A}- Rezeptoren vermittelt Serotonin eine pulmonale Vasokonstriktion, während über 5- HT_{2B}- Rezeptoren die Zellproliferation, die Bildung von Elastase und TGF- α und über den Serotonin- Transporter die Hyperplasie glatter Muskelzellen kommuniziert wird (4). Bei PH- Patienten wird insbesondere der 5- HT_{2B}- Rezeptor vermehrt exprimiert. Terguride wirkt als partieller Dopamin- D2- Antagonist, als α_2 - adrenerger Antagonist und als 5- HT_{2A}- und 5- HT_{2B}- Antagonist. Der Wirkstoff hat zusätzlich antiproliferative, antithrombotische und antifibrotische Effekte und führt zur Relaxation glatter Muskelzellen (19).

Prostaglandin-Rezeptor-Agonisten

Prostazyklin bindet an den Prostaglandin- Rezeptor, einen G- Protein gekoppelten Rezeptor, der die Produktion von zyklischem Adenosin- Monophosphat (cAMP) stimuliert. Dysfunktionen im Prostazyklin- System kommen in verschiedenen kardiovaskulären Krankheitsprozessen vor, unter anderem auch bei der PH. Die Wiederherstellung der Prostazyklin- Funktion durch Prostazyklin- Analoga verbessert die Prognose der PH- Patienten.

Ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt ist der Einsatz von Prostazyklin- Rezeptor- Agonisten (20). Actelion entwickelt derzeit einen oral verfügbaren und langwirksamen nicht-prostanoid PGI₂-Rezeptor-Agonisten, der die Wirkung des endogenen Prostazyklins nachahmt. Erste erfolversprechende klinische Ergebnisse in einer Phase II- Studie mit der Substanz NS- 304 liegen vor.

Bei NS- 304, einem Diphenylpyrazin- Derivat, handelt es sich um ein „Prodrug“, das durch Hydrolyse in der Leber in die aktive Form (MRE- 269) übergeführt wird. NS- 304 wird rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung zeigten pharmakokinetische Mikrodosierungsuntersuchungen bei gesunden Probanden eine lange Eliminationshalbwertszeit der aktiven Substanz von 7.9 Stunden (21). Die höchsten Plasma- und Blut- Konzentrationen werden

nach 2 bis 3 Stunden nach der Medikamenteneinnahme verzeichnet.

Im Gegensatz zu den meisten PGI₂- Analoga zeigt MRE- 269 eine hohe Selektivität zum Prostacyclin IP- Rezeptor. Die bisherigen PGI₂- Analoga haben auch eine Affinität für Prostaglandin EP- Rezeptor- Subtypen. Die EP- Rezeptor agonistische Wirkung interferiert mit der IP- Rezeptor medierten Vasodilatation. Dies wird bei der neuen Substanz vermieden.

Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von NS- 304 wird eine zweimal tägliche Medikamenteneinnahme empfohlen. Die Ausscheidung nach oraler Administration von NS- 304 erfolgt zum Großteil über den Stuhl (93%). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Es konnte keine Interaktion mit der gleichzeitigen Gabe von Warfarin festgestellt werden, noch eine Beeinflussung der Wirksamkeit durch Nahrungsmittel.

4.2.1.5. Kombinationstherapien

Wenn mit einer Monotherapie nicht der gewünschte Effekt erzielt wird, kann man verschiedene Substanzklassen kombinieren. Eine Neuerung nach Dana Point ist, dass der Kombinationstherapie nun ein größerer Stellenwert zugeschrieben wird. Dabei wird von einem unzureichenden Ansprechen ausgegangen, wenn definierte Prognose- relevante Therapieziele nicht erreicht werden.

Die Kombination aus inhalativem Iloprost und oralem Bosentan (STEP) (22) führt zu einer Verbesserung der Hämodynamik. Inhalatives Treprostinil kombiniert mit Bosentan und/ oder Sildenafil verbessert ebenfalls die Leistungsfähigkeit (16).

4.3. Therapie der Non- PAH PH

4.3.1. Pulmonale Hypertension der Gruppe 2 (Links- herzerkrankung)

Die Linksherzerkrankung ist eine der häufigsten Ursachen der pulmonalen Hypertension (11). Linksventrikuläre Dysfunktion und Klappenerkrankungen führen zu chronischem Herzversagen und in weiterer Folge zum Lungenhochdruck (12).

Patienten mit Herzinsuffizienz und PH im Endstadium sind Kandidaten für eine Herz- beziehungsweise Herz- Lungentransplantation. Aufgrund fehlender Daten werden Medikamente wie Prostazykline, Endothelin- Rezeptor- antagonisten und PDE- 5- Inhibitoren nicht empfohlen (12).

4.3.2. Pulmonale Hypertension der Gruppe 3 (chronische Lungenerkrankungen)

Die zugrundeliegende Lungenerkrankung sollte optimal behandelt werden, was in den meisten Fällen eine Langzeitsauerstofftherapie notwendig macht.

Derzeit gibt es keine Daten, die belegen, dass die medikamentöse Therapie der PAH auch bei pulmonaler Hypertension bedingt durch Lungenerkrankungen wirksam ist (12).

4.3.3. Pulmonale Hypertension der Gruppe 4 (CTEPH)

Die Therapie der Wahl bei CTEPH ist die pulmonale Thrombendarterektomie, eine chirurgische Intervention

bei der die Thromben aus dem Pulmonalgefäßbett entfernt werden. Die Operabilität sollte in einem multidisziplinären Team mit einem erfahrenen Chirurgen evaluiert werden.

Kriterien für die pulmonale Thrombendarterektomie sind ein pulmonal- vaskulärer Widerstand $> 300 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und die operationstechnische Machbarkeit (23, 24). In spezialisierten Zentren wird der Eingriff mit einer Mortalitätsrate $< 10\%$ durchgeführt (25) und präsentiert exzellente Resultate mit einer Normalisierung der hämodynamischen Parameter und Verbesserung der klinischen Symptome und der rechtsventrikulären Funktion (23).

Für primär operable CTEPH- Patienten, die länger auf die Intervention warten müssen, bietet die prä- operative medikamentöse Therapie mit Prostazyklinen, Endothelin-Rezeptorantagonisten oder PDE- 5- Inhibitoren eine prinzipielle Alternative (12), obwohl es derzeit kein Medikament gibt, das in der Indikation zugelassen ist.

Inoperable CTEPH- Patienten werden derzeit in klinische Studien eingeschlossen (12). In der BENEFIT- Studie wurden 154 Patienten mit Bosentan therapiert, mit Senkung des PVR, allerdings ohne einen Effekt auf den 6-Minuten-Gehtest (26). Diese Diskordanz ist unerklärt, und wird als „BENEFIT-Paradoxon“ diskutiert.

4.4. Interventionelle und chirurgische Modalitäten

Verschiedene interventionelle und chirurgische Behandlungsmethoden stehen zur Verfügung:

4.4.1. Pulmonale Thrombendarterektomie

Bei der CTEPH ist die medikamentöse Therapie im Vergleich zu den anderen Formen der PH von untergeordneter Bedeutung, da die pulmonale Thrombendarterektomie bei operablen Patienten einen kurativen Therapieansatz darstellt.

Die Entscheidung, ob eine pulmonale Thrombendarterektomie durchgeführt wird, sollte in einem multidisziplinären Team diskutiert werden, dem zumindest ein erfahrener Chirurg angehören sollte. Es wird empfohlen den Eingriff an einem spezialisierten Zentrum durchzuführen (12).

Die pulmonale Thrombendarterektomie wird bei Patienten mit Obstruktion der Hauptstamm-, lobulären und segmentalen Pulmonalarterien durchgeführt. Der Thorax wird mittels medianer Sternotomie eröffnet. Der Inzision in der proximalen intraperikardialen Pulmonalarterie rechts gefolgt von links folgend wird die Endarteriektomieschicht aufgesucht und bis in die Subsegmentarterien aller Lappen präpariert. Bei der bilateralen Endarteriektomie wird nicht nur der Thrombus sondern auch der innere Anteil der Arterienwand entfernt. Die Entfernung des gesamten thrombotischen Materials ist für das Ergebnis des Eingriffs essentiell. Ein weit distal gelegener Thrombus ist der Operation nicht zugänglich. Der Eingriff erfolgt unter Anlegung eines kardio- pulmonalen Bypasses, in tiefer Hypothermie ($20 \text{ }^{\circ}\text{C}$) und Herzkreislaufstillstand (26). Um dem oft sehr starken kollateralen Blutfluss über die Bronchialarterien zu entgehen, werden wiederholte 10-20 minütige Kreislaufstillstände durchgeführt.

4.4.2. Atriale Septostomie

Die atriale Septostomie, eine perkutane Intervention, ist eine Therapie des Rechtsherzversagens, eine Behandlung der schweren PAH. Mittels klassischer transseptaler Kathedertechnik wird ein Ballon transseptal positioniert. Es wird durch eine graduierte Ballondilatation des interatrialen Septums ein Rechts- Links- Shunt kreiert, um die linksventrikuläre Füllung und damit den systemischen Sauerstoff- Transport zu verbessern. Die Indikationen sind eng gestellt (Patienten müssen eine Sauerstoff- Sättigung $> 90\%$ aufweisen, einen Hämatokrit- Wert von 0.35% und eine erhaltene Linksventrikelfunktion mit einer Herzauswurfleistung von 0.45) (27), und die Prozedur erfahrenen Zentren vorbehalten. Durch die Dekompression des rechten Ventrikels in Ruhe, kann eine fortschreitende rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion vermieden werden.

Die atriale Septostomie hat eine Mortalitätsrate von 16% und ist indiziert bei Versagen der optimalen medikamentösen Therapie, persistierendem Rechtsherzversagen, rezidivierenden Synkopen, als Überbrückung bis zur Transplantation und wenn es keine andere therapeutische Option gibt (26).

4.4.3. Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist die letzte effektive Behandlung für ausgewählte Patienten mit schwerem therapierefraktärem Lungenhochdruck (26). Bei iPAH- Patienten wird meistens eine bilaterale Lungentransplantation durchgeführt, Herz- Lungentransplantation kommt für ausgewählte Fälle von pulmonaler Hypertension in Frage (26).

Der 6- Minuten- Gehtest und der maximale myokardiale Sauerstoffverbrauch sind prognostische Parameter (26).

4.4.4. Extrakorporale unterstützende Maßnahmen (ECLS)

Extrakorporale unterstützende Maßnahmen (ECLS) wurden erfolgreich in der kardio- respiratorischen Unterstützung in der Neonatologie und Pädiatrie eingesetzt (28). ECLS sind indiziert bei akutem respiratorischem Distress- Syndrom (29), Rechtsherzversagen, Hypoxämie bedingt durch eine Pulmonalembolie (29), als Überbrückung bis zur Lungentransplantation (30, 31, 32), als Unterstützung nach der Lungentransplantation und für die Behandlung eines Reperfusionsödems nach pulmonaler Thrombendarterektomie bei CTEPH (33).

Die Zugänge werden veno- venös oder veno- arteriell gelegt und es werden die Vena jugularis interna, Vena femoralis communis und/ oder Vena carotis communis oder Vena axillaris dextra verwendet (26, 34).

4.4.5. Rechtsventrikuläres Assist Device

Rechtsventrikuläre Assist Devices werden bei Rechtsherzversagen, das sekundär durch ein Linksventrikelversagen bedingt ist, eingesetzt (26).

4.4.6. Weitere interventionelle Modalitäten

4.4.6.1. Novalung

Novalung ist ein Lungen- Membran- Ventilator, der im akuten Lungenversagen eingesetzt wird. Es ist ein Membran- Gasaustauschsystem mit optimiertem Blutfluss (26).

4.4.6.2. Stammzelltransplantation

Zirkulierende endotheliale Stammzellen induzieren Angiogenese in PAH, rekrutieren sich am endothelialen Defekt und gewährleisten dadurch die endotheliale Reparatur (26). Dieser Therapieansatz ist im experimentellen Stadium.

4.4.6.3. Rechtsventrikuläre Synchronisation

Die intraventrikuläre Dyssynchronisation in PAH-Patienten ist durch den Rechtsschenkelblock bedingt, der zu einer verlängerten rechtsventrikulären systolischen Kontraktionsphase führt. Durch die Dyssynchronisation wird die diastolische Füllungsphase negativ beeinflusst. Man geht davon aus, dass eine Synchronisation das Problem verbessern könnte (26).

5. Schlussfolgerungen

Die wesentlichen Änderungen der gegenwärtigen Praxis der pulmonalen Hypertension wurden in den Guideline-Publikationen rezent veröffentlicht (1-8, 12, 16, 18, 26, 35).

- 1) die Definition der pulmonalen Hypertension wird mit einem invasiv erhobenen Mitteldruck von 25mmHg bestätigt, und die belastungs-induzierte PH aus der Definition herausgenommen
- 2) PAH wird unterteilt in idiopathische, hereditäre, Toxin- und Drogen-assoziierte, und sonstige assoziierte PAH
- 3) in der Klassifikation der PH wird die Gruppe 1 ergänzt durch hämolytische Anämie und Schistosomiasis, während veno-okklusive Erkrankung als 1' klassifiziert wird.
- 4) CTEPH wird nicht mehr in Subsets unterteilt
- 5) Pädiatrische Formen der PH werden in die Klassifikation aufgenommen
- 6) Das Konzept des reversen Remodelings wird wissenschaftlich belegt und durch Therapieansätze mit Tyrosinkinase Inhibitoren verstärkt
- 7) PH im Stadium NYHA II wird als Therapieindikation gelabelt. Alle ERAs werden gleichgestellt, obwohl für Bosentan die meisten Daten vorliegen.



Referenzen:

1. Machado R, Eickelberg O, Elliott G, Geraci M, Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 32- 42.
2. Badesch D, Champion H, Sanchez M, Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 55- 66.
3. Humbert M, McLaughlin V, The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 1- 2.
4. Morrell N, Adnot S, Archer S, Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: 20- 31.
5. Ghofrani H, Barst R, Benza R, Future Perspectives for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 108- 17.
6. Tudor R, Abman S, Braun T, Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 3- 9.
7. Hassoun P, Mouthon L, Barberà J, Inflammation, Growth Factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 10- 9.
8. Simmoneau G, Robbins I, Beghetti M, Updated clinical Classification of Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 43- 54.
9. Cogan J, Pauciuolo M, Batchman A, High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174; p. 590- 8.
10. Aldred M, Vijayakrishnan J, James V, BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat 2006; 27; p. 212- 3.
11. Oudiz R, Pulmonary Hypertension associated with left- sided heart disease. Clin Chest Med 2007; 28: p. 233- 41.
12. Hoeper M, Barberà J, Channick R, Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 85- 96.
13. Pengo V, Lensing A, Prins M, Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Eng J Med, 2004; 350 (22): p. 2257- 64.
14. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Haemost, 2005; 93 (3):p.512- 6.
15. Simmoneau G, Humbert M, Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax, 2005; 60 (12): p. 1031- 4.
16. Barst R, Gibbs S, Ghofrani H, Updated Evidence- Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 78- 84.
17. Galieè N, Hoeper M, Humbert M, Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal 2009 30 (20): p. 2493- 2537
18. McLaughlin V, Badesch D, Delcroix M, End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 97- 107.
19. Hoeper M, Dana Point: Was ist neu in der Therapie der pulmonalen Hypertonie? Dtsch Med Wochenschr, 2008; 133: S 191- 95.
20. Kuwano K, Hashino A, Noda K, A long- acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, NS- 304, ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, MRE- 269, on rat pulmonary hypertension. J Pharmacol Exp Ther 2008; 326 (3): p. 691- 99.
21. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, 2-[(5, 6- Diphenylpyrazin- 2- yl) (isopropyl)amino] butoxy- N- (methylsulfonyl) acetamide (NS- 304), an Orally Available and Long- Acting Prostacyclin Receptor Agonist prodrug. J Pharmacol Exp Ther 2007; 322: p. 1181- 88
22. McLaughlin V, Oudiz R, Frost A, Randomized study of adding inhaled Iloprost to existing Bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med, 2006; 174 (11): p. 1257- 63.
23. Hoeper M, Mayer E, Simmoneau G, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation, 2006; 113 (16): p. 2011- 20.
24. Bonderman D, Skoro- Sajer N, Jakowitsch J, Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation, 2007; 115 (16): p. 2153- 8.
25. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg, 2003; 76 (5): p. 1457- 62.
26. Keogh A, Mayer E, Benza R, Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009: S 67- 77.
27. Lang I, Management of acute and chronic RV dysfunction. European Heart Journal Supplements (2007) 9 (Supplement H): p. H61- H67.
28. Conrad S, Rycus P, Dalton H, Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. ASAIO J, 2005; 51: p. 4- 10.
29. Maggio P, Hemmila M, Haft J, Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. J Trauma, 2007; 62: p. 570- 6.
30. Vlasselaers D, Verleden G, Meyns B, Femoral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for severe reimplantation response after lung transplantation. Chest, 2000; 118: p. 559- 61.
31. Fischer S, Bohn D, Rycus P, Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. J Heart Lung Transplant, 2007; 26: p. 472- 7.
32. Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg, 2002; 21: p. 858- 63.
33. Thistlewhite P, Medani M, Kemp A, Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. Ann Thorac Surg, 2006; 82: p. 2139- 45.
34. Kahn J, Müller H, Marte W, Establishing extracorporeal membrane oxygenation in a university clinic: case series. J Cardiothorac Vac Anesth, 2007; 21: p. 384- 7.
35. McLaughlin V, Archer S, Badesch D, Barst R, Farber H, Lindner J, Mathier M, McGoon M, Park M, Rosenson R, Rubin L, Tapson V, Varga J (2009). ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 53: p. 1573-1619

Echokardiographiekurse 2010

Veranstaltet vom Berufsverband Österreichischer Internisten in Zusammenarbeit mit der Ärztekammer für Wien.
Die Kurse sind entsprechend den Empfehlungen der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft,
Arbeitsgruppe Echokardiographie, gestaltet.

Grundkurs I

Leitung: Univ.-Prof.Dr. T. Binder

Kurstermin: 17. – 18. September 2010 Fr. 14.00-21.30 Uhr, Sa. 8.30-18.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 395 Euro für Mitglieder des BÖI
495 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 20

Grundkurs II

Leitung: Univ.-Prof.Dr. T. Binder

Kurstermin: 19. – 20. November 2010 Fr. 14.00-21.30 Uhr, Sa. 8.30-18.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 395 Euro für Mitglieder des BÖI
495 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 20

**Hinweis: Aus organisatorischen Gründen können Grundkurs I und Grundkurs II
nur gemeinsam gebucht werden !**

Klinisch orientierte Schilddrüsenultraschallinkl. Schilddrüsenfunktionsstörungen

Leitung: OA Dr. Wolfgang Blank (DEGUM-Seminarleiter)

Achtung: keine praktische Übungen! Ultraschallkenntnisse werden vorausgesetzt!

Kurstermin: 24. September 2010 Fr. 13.00 - 19.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 175 Euro für Mitglieder des BÖI
250 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 8

Abdomensonographie Grundkurs

Leitung: Univ.-Prof. Dr. Gebhard Mathis, ÖGUM Kursleiter

Kurstermin: 10. - 11. Dezember 2010 Fr. 14.00-21.30 Uhr, Sa. 8.30 - 18.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 250 Euro für Mitglieder des BÖI
350 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 20

Carotissonographie - Salzburg

Leitung: Univ.-Doz.Dr. R. Katzenschlager (ÖGUM-Kursleiter),
Dr. A. Ugurluoglu

Grundkurs I

Kurstermin: 15. - 16. Oktober 2010 Fr. 16.00-19.00 Uhr, Sa. 9.00 - 13.00 Uhr
Kursort: LKH Salzburg
Kursbeitrag: 255 Euro für Mitglieder des BÖI
355 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 10

Grundkurs II

Kurstermin: 19. - 20. November 2010 Fr. 16.00-19.00 Uhr, Sa. 9.00 - 13.00 Uhr
Kursort: LKH Salzburg
Kursbeitrag: 255 Euro für Mitglieder des BÖI
355 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 10

Abschlusskurs

Kurstermin: 14. - 15. Jänner 2011 Fr. 16.00-19.00 Uhr, Sa. 9.00 - 13.00 Uhr
Kursort: LKH Salzburg
Kursbeitrag: 255 Euro für Mitglieder des BÖI
355 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 10

Duplexsonographie der peripheren Gefäße

Leitung: Univ.-Doz.Dr. R. Katzenschlager (ÖGUM-Kursleiter)

Grundkurs

Kurstermin: 24. - 25. September 2010 Fr. 16.00-19.00 Uhr, Sa. 9.00 - 13.00 Uhr
Kursort: Hanusch Krankenhaus, Angiologie, Wien
Kursbeitrag: 255 Euro für Mitglieder des BÖI
355 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 10

Aufbaukurs

Kurstermin: 3. - 4. Dezember 2010 Fr. 16.00-19.00 Uhr, Sa. 9.00 - 13.00 Uhr
Kursort: Hanusch Krankenhaus, Angiologie, Wien
Kursbeitrag: 255 Euro für Mitglieder des BÖI
355 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 10

Lungenfunktion in Theorie und Praxis

Leitung: Univ.-Prof. Dr. Paul Haber

Kurstermin: 8. Oktober 2010 Fr. 14.00-18.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 125 Euro für Mitglieder des BÖI
200 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 5

Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik und nicht invasive Bildgebung (Spiroergo/Szintigraphie, Coronar CT/MR)

Leitung: Univ.-Prof. Dr. P. Haber, Univ.-Doz.DDr. G. Porenta

Kurstermin: 9. Oktober 2010 Sa. 8.30 - 13.30 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 150 Euro für Mitglieder des BÖI
250 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 8

Rheuma - State of the Art

Leitung: Prim. Doz. Dr. Edmund Cauza

Kurstermin: 12. November 2010 Fr. 14.00-18.00 Uhr
Kursort: Fortbildungszentrum, Treustr.43/Stiege 4/4. Stock, 1200 Wien
Kursbeitrag: 125 Euro für Mitglieder des BÖI
200 Euro für Nichtmitglieder des BÖI
DFP: 5

Werden auch Sie Mitglied beim BÖI !

Bitte ausschneiden und einsenden an: BÖI, Treustr. 43/4/4, A-1200 Wien



AUSZUG AUS
DEN VERBANDS-
STATUTEN

§3. ARTEN DER
MITGLIEDSCHAFT

Ordentliches Mitglied
kann jeder Facharzt für
Innere Medizin werden.

**Außerordentliches Mit-
glied** können werden:

§3a) Personen und Körper-
schaften, die an der För-
derung des Verbandes
interessiert und bereit
sind, im Rahmen der
Verbandstätigkeit mitzu-
wirken.

§3b) Ärzte, die die Aner-
kennung als Facharzt für
Innere Medizin anstreben.
Sie, bzw. ihre Organe
können an den Veranstal-
tungen des Verbandes
ohne Stimmrecht teil-
nehmen

Ich ersuche um Aufnahme als

- Ordentliches Mitglied
 Außerordentliches Mitglied (lt. §3a)
 Außerordentliches Mitglied (lt. §3b)

in den
Berufsverband Österreichischer Internisten

Jahresmitgliedsbeiträge:

- Ordentliche Mitglieder EUR 45
a.o. Mitglieder/§ 3a EUR 450
a.o. Mitglieder/§ 3b EUR 45

- Facharzt für Innere Medizin
 in Ausbildung zum FA für Innere Medizin
 sonst: _____

Name, Titel

Adresse

Tel.

e-mail

Unterschrift