

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	10
Physiologie der pulmonalen Zirkulation	12
2.1. Besonderheiten der pulmonalen Strombahn	12
2.2. Vasokonstriktive Mechanismen der pulmonalen Strombahn	14
2.2.1. Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion	14
2.2.2. Pulmonalvenöse Druckerhöhung	16
2.2.3. Mediatoren des pulmonalen Vasotonus	16
2.2.3.1. Katecholamine	17
2.2.3.2. Stickstoffmonoxid (NO), früher EDRF	17
2.2.3.3. Prostacyclin (PGI ₂)	18
2.2.3.4. Endothelin	19
2.2.3.5. Natriuretische Peptide (ANP und BNP)	20
2.2.4. Molekulare Mechanismen	20
2.2.4.1. ROC und SOC	21
2.2.4.2. Calcium-Pumpen	22
2.2.4.3. VOC und Membranpotential	23
2.2.4.4. Kaliumkanäle	23
2.2.4.5. "Second messenger" und Phosphodiesterasen	24
Pathophysiologie	25
3.1. Ursachen der pulmonalen Hypertonie	25
3.2. Schweregrad der pulmonalen Hypertonie	26
3.3. Rechtsventrikuläre Adaptation	27
3.4. Remodelling, Vasokonstriktion und in-situ-Thrombose in den Pulmonalarterien	27
3.4.1. Remodelling	27
3.4.1.1. Plexiforme Läsionen und endokrine Zellen	29
3.4.1.2. "Reverse Remodelling"	29
3.4.2. Vasokonstriktion	30
3.4.3. Thrombose	31
3.5. Mediatordysbalance	32
3.5.1. Erhöhte Endothelinspiegel	33
3.5.2. Erniedrigtes Prostacyclin/Thromboxan-Verhältnis	33
3.5.3. Erhöhte Serotoninspiegel	34
3.5.4. Vermehrt proinflammatorische Lipidmediatoren	34
3.5.5. Dominanz von prothrombotischen Faktoren	34
3.6. Feedback-Mechanismen	35
3.6.1. Positives Feedback	35
3.6.1.1. Mechanischer Stress	35
3.6.1.2. Polyglobulie	36
3.6.1.3. Endotheliale Dysfunktion/In-situ-Thrombose	36
3.6.1.4. Veränderte Genexpression	36
3.6.2. Negatives Feedback	37
3.6.2.1. NO	37
3.6.2.2. ANP und BNP	37
Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	38
4.1. Historisches	38

4.2.	Hämodynamische Definition	39
4.3.	Risikofaktoren und assoziierte Bedingungen	39
4.4.	PAP bei Belastung	41
4.5.	Diagnostische Klassifikation	41
4.6.	Funktioneller Schweregrad	43
4.7.	Was definiert eine frühe PAH?	44
4.7.1.	Pathomorphologische Betrachtung	44
4.7.2.	Historie der hämodynamischen Definition	45
4.7.3.	PAP bei Kontrollpersonen	45
4.7.4.	Warum haben wir so wenig Evidenz?	46
4.7.5.	Hämodynamische Definition aus dem Blickwinkel der IPAH	46
4.7.6.	Hämodynamische Definition aus dem Blickwinkel der Sklerodermie	46
4.7.7.	Wie also sollen wir eine frühe PAH definieren?	47
4.7.8.	Hämodynamische Definition aus dem Blickwinkel der nonPAH PH	47
■	Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	49
5.1.	Wie komme ich auf die Idee, es könnte eine PAH sein?	49
5.2.	Suchtests für pulmonale Hypertonie	49
5.2.1.	Gezieltes Screening	49
5.2.2.	Untersuchungsstrategie bei grenzwertigen Ergebnissen der Echokardiographie	51
5.2.3.	Weitere Screeningmethoden	51
5.3.	Vom Screening zur Diagnose	51
5.3.1.	Diagnostik bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie	51
5.3.2.	Differentialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie	53
5.4.	Hämodynamische Einteilung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie	56
5.5.	Technische Untersuchungsmethoden	57
5.5.1.	EKG	57
5.5.2.	Konventionelles Röntgen	57
5.5.3.	Echokardiographie	58
5.5.4.	Magnet-Resonanz-Tomographie	60
5.5.5.	Computer-Tomographie (CT) des Brustkorbes	61
5.5.6.	Perfusionsszintigramm der Lungen	61
5.6.	Belastungstests	61
5.7.	Rechtsherzkatheteruntersuchung	63
5.8.	Pharmakologische Testung	63
5.9.	Responderkriterien	64
5.10.	Schätzung der pulmonal arteriellen Impedanz	64
5.11.	Lungenbiopsie	64
■	Spezielle Krankheitsbilder	65
6.1.	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)	65
6.1.1.	Epidemiologie	65
6.1.2.	Pathogenese	66
6.1.3.	Beschwerdebild	66
6.1.4.	Körperliche Untersuchung	67
6.1.5.	Technische Untersuchungen	68
6.2.	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie	71
6.3.	Sonstige Krankheiten aus der Gruppe "Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie (APAH)"	72
6.3.1.	Kollagenosen	72

6.3.2.	Kongenitale systemisch-pulmonale Shuntvitien	73
6.3.3.	Portale Hypertension	74
6.3.3.1.	Hepatopulmonales Syndrom	75
6.3.3.2.	Portopulmonale Hypertonie	75
6.3.4.	HIV-Infektion	77
6.3.5.	Medikamente/Toxine	77
6.3.5.1.	Appetitzügler	77
6.3.5.2.	Amphetamine	78
6.3.5.3.	"Toxic Oil" Syndrom	78
6.3.5.4.	Andere mögliche Auslöser	78
6.3.6.	Pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD)	78
6.4.	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen	80
6.4.1.	Linksseitige Myokard- oder Klappenerkrankungen	80
6.4.2.	Isolierte diastolische Linksherzinsuffizienz	81
6.4.3.	Kompression der Pulmonalvenen von außen	81
6.5.	Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Erkrankungen des Atmungssystems und/oder Hypoxie	81
6.5.1.	Struktureller Gefäßverlust	82
6.5.2.	Hypoxie	82
6.5.3.	Höhenkrankheit	83
6.5.4.	Inflammation	83
6.6.	Pulmonale Hypertonie in Folge der chronisch thrombotischen und/oder embolischen Krankheit (CTEPH)	84
6.7.	Pulmonale Hypertonie mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen	85
6.7.1.	Systemische Erkrankungen	86
6.7.1.1.	Sarkoidose	86
6.7.1.2.	Morbus Behçet	86
	Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie	87
7.1.	Allgemeine Maßnahmen	87
7.1.1.	Körperliche Schonung und trotzdem Muskeltraining	87
7.1.2.	Antikoagulation	89
7.1.3.	O ₂ -Langzeittherapie	89
7.1.4.	Infekttherapie	90
7.1.5.	Aderlass	90
7.1.6.	Therapieansätze, die sich nicht durchgesetzt haben	90
7.2.	Spezielle Krankheiten	92
7.2.1.	HIV-Infektion	92
7.2.2.	Schistosomiasis	92
7.2.3.	Links-Rechts-Shuntvitien	92
7.2.4.	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen	93
7.2.5.	Lungenkrankheiten und chronische Hypoxie	95
7.2.6.	Interstitielle Lungenkrankheiten	95
7.2.7.	CTEPH	95
7.2.8.	Thrombozytäre Erkrankungen	98
7.3.	Gezielte PAH Medikamente	98
7.3.1.	Calciumantagonisten	98
7.3.2.	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	99
7.3.3.	Phosphodiesterase 5 Inhibitoren	101
7.3.4.	Prostacyclin	102

7.4.	Chirurgische/Interventionelle Maßnahmen bei PAH	106
7.4.1.	Lungentransplantation	106
7.4.2.	Atriale Septostomie	106
7.5.	Erster Deutscher Algorithmus und ESC/ERS Algorithmus zum Management der PAH.....	107
7.6.	Therapieeinstellung für NO-Responder	109
7.7.	Neue Therapien am Horizont	111
7.7.1.	Riociguat	111
7.7.2.	Vasointestinales Peptid (VIP).....	111
7.7.3.	Tyrosinkinaseinhibitoren	112
7.7.4.	Serotoninantagonisten.....	112
7.7.5.	Endotheliale Tyrosinkinaseaktivatoren	113
7.7.6.	Kaliumkanäle	113
7.7.7.	Gentherapie	113
7.7.8.	Zirkulierende Zellen.....	114
7.8.	Ansätze mit ungenutztem Potential	114
7.8.1.	Heparin.....	114
7.8.2.	Asthmamedikamente	114
7.8.3.	Phosphodiesterase 4 Inhibitoren	114
7.8.4.	Endogene vaskuläre Elastase (EVE).....	114
7.8.5.	Weitere Substanzen	115
8.	Rationale für die inhalative Therapie der pulmonalen Hypertonie	116
8.1.	Hintergrund	116
8.2.	Inhalative Applikation	116
8.3.	Pulmonal selektive Vasodilatation	117
8.3.1.	NO	117
8.3.1.1.	Probleme mit inhalativem NO	117
8.3.1.2.	Toxische Gefahren	117
8.3.1.3.	Rebound-Phänomen	117
8.3.1.4.	Nonresponder	118
8.4.	Warum wurde Iloprost für die inhalative Therapie entwickelt?.....	118
8.4.1.	Kurze Geschichte der Prostanoiden	118
8.4.2.	Grundstein zur Entwicklung von inhälativem Iloprost	119
8.4.3.	Iloprost	119
8.5.	Von der Theorie zur Praxis: Inhalatives Iloprost.....	121
8.5.1.	Probleme der systemischen Prostanoidtherapie.....	121
8.5.2.	Inhalative Applikation	123
8.5.2.1.	Pulmonale Selektivität.....	123
8.5.2.2.	Intrapulmonale Selektivität	123
8.5.2.3.	Erfahrungen bei dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz	126
8.5.3.	AIR, die erste zulassungsorientierte Studie mit inhalativem Iloprost.....	127
8.5.4.	Langzeitstudie mit inhalativem Iloprost.....	128
8.5.5.	STEP Studie, inhalatives Iloprost bei Bosentan Patienten.....	130
8.6.	Nachteile der inhalativen Iloprosttherapie	131
8.7.	Ausblick.....	131
9.	Literatur	132
10.	Index	154