

Aus der Abteilung für Kardiologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Felix)

der Klinik B für Innere Medizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Felix)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Die Bedeutung der pulmonalen Vasodilatationsreserve für die Diagnostik
und Therapie der primären pulmonalen Hypertonie

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

2002

vorgelegt von:

Beatrice Bonack
geb. am 25.10.1970

1. Gutachter: Herr PD Dr. R. Ewert (Greifswald)
2. Gutachter: Herr PD Dr. M. Hoeper (Hannover)

Ort, Raum: Greifswald, Klinik für Innere Medizin B- Loefflerstr. 23b, Seminarraum

Tag der Disputation: 25. August 2003

Titel

**Die Bedeutung der pulmonalen Vasodilatationsreserve für die
Diagnostik und Therapie der primären pulmonalen Hypertonie**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4 - 17
1.1 Primäre pulmonale Hypertonie- pulmonal arterielle Hypertonie	
1.1.1 Diagnostische Kriterien und Zusammenhänge mit anderen Erkrankungen	
1.1.2 Inzidenz und Mortalität	
1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	
1.1.4 Wege zur Diagnosestellung	
1.1.5 Ätiologische Ansätze und Risikofaktoren	
1.2 Beurteilung der pulmonalen Vasodilatationsreserve	
1.3 Messtechnischer Ansatz	
2. Methoden	18 - 23
2.1 Patienten	
2.1.1 Einschlusskriterien	
2.1.2 Untersuchte Patienten	
2.2 Testung der pulmonalen Strombahn	
2.3 Untersuchungsprotokoll	
2.3.1 Validierungsprotokoll	
2.4 Statistik	

3. Ergebnisse	24 - 42
3.1 Effekte der inhalativen Testung	
3.1.1 Effekte der systemischen Testung	
3.1.2 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit und der Hämodynamik unter selektiver Technik	
3.2 Vergleich der systemischen mit der inhalativen Testung	
3.2.1 Vergleich der selektiven mit der inhalativen Technik	
4. Diskussion	43- 50
4.1 Stellenwert der selektiven Technik innerhalb der bisher verwendeten Testmöglichkeiten	
4.2 Methodenkritik	
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	52 - 65
Danksagung	66

1. Einleitung

1.1 Primäre pulmonale Hypertonie- pulmonal arterielle Hypertonie

Wenn auch die Inzidenz von 1-2 Erkrankungen auf eine Million Menschen eher auf eine Erkrankung mit untergeordneter Rolle hinzuweisen scheint, so ist doch die Prognose der betroffenen Patienten und die Auswirkung auf deren Lebensqualität fatal. Die Erkrankung ist rasch fortschreitend, betrifft gewöhnlich die arterielle Seite des pulmonalen Gefäßsystems und führt unbehandelt zu schwerer pulmonaler Hypertension und letztendlich zum Rechtsherzversagen (4). Vor Einführung der Prostaglandinbehandlung wurde im "National Institute of Health Registry" eine durchschnittliche Überlebenszeit von 2,8 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für die Erkrankung festgestellt (60). In Grossbritannien ergab sich in einer Studie mit 137 Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 3-4 Jahren (10).

Sowohl der Beginn der Behandlung mit Kalziumantagonisten zu Beginn der 80-er Jahre, als auch die Einführung von Prostacyclin für die Langzeittherapie 1987, konnten die Lebenserwartung für einen Teil der Patienten verbessern (20,31).

Eine erstmalige Beschreibung einer pulmonalen Hypertonie unklarer Genese findet sich 1891. Ein an Rechtsherzinsuffizienz verstorbener Patient zeigte bei der Sektion keine Zeichen einer pulmonalen Sklerose (6). Ayerza fand im Zusammenhang mit der Erkrankung eine schwere Zyanose und beschrieb diese als "cardiacos negros". Erst 1951 verwendete Dresdale zum ersten Mal den Ausdruck „ Primäre pulmonale Hypertonie „(7).

1.1.1 Diagnostische Kriterien und Zusammenhänge mit anderen Erkrankungen

Die Ursache der pulmonalen Hypertonie ist eine Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf, die sowohl im präkapillären , postkapillären oder im

kapillären Bereich liegen kann. Diese kann sowohl akut auftreten und gegebenenfalls zur akuten Rechtsherzinsuffizienz führen, als auch einen chronischen Verlauf nehmen und sich als Cor pulmonale manifestieren (1). Die ursprüngliche Einteilung der pulmonalen Hypertonie in eine primäre und eine sekundäre Form wurde während der PPH-Weltkonferenz 1998 in Evian aufgegeben. Die neue Festlegung unterteilt die pulmonale Hypertonie nun in eine pulmonal-arterielle und eine pulmonal-venöse Form. Erstgenannte umfasst die primäre pulmonale Hypertonie und die pulmonalen Hypertonien in Verbindung mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektion, Medikamenten, dem sogenannten „toxic oil“ Syndrom und die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen. Zusammenhänge zwischen Appetitzüglern, insbesondere den Fenfluraminen, d-Fenfluraminen, Aminorex und der PPH konnten in mehreren Studien gezeigt werden (5,8,32,33,34,35,65,66,68).

Die die pulmonalarterielle Seite betreffende primäre pulmonale Hypertonie unterscheidet eine sporadisch auftretende und eine familiäre Form (4). Die prozentualen Angaben über den Anteil der Patienten mit familiärer PPH schwanken zwischen 6 - 10% (13,15).

Die pulmonalvenöse Hypertonie umfasst linksventrikuläre Erkrankungen, linksseitige Klappenerkrankungen, die pulmonalvenöse Verschlusskrankheit, sowie seltene Kompressionen der zentralen Lungenvenen von außen. Weiterhin unterscheidet man pulmonale Hypertonien aufgrund chronisch thrombotischer oder embolischer Erkrankungen, solche die assoziiert sind mit Erkrankungen der Atemwege und/oder Hypoxämie und pulmonale Hypertonien aufgrund von Erkrankungen, die in unmittelbarer Weise die Lungengefäße betreffen (5). Von pulmonaler Hypertension wird ab einem mittleren Pulmonalarteriendruck von mehr als 25 mmHg in Ruhe und mehr als 30 mmHg unter Belastung gesprochen (13).

In den letzten Jahren wurde für die familiäre Form der PPH ein erster Genlocus ausfindig gemacht. Das sogenannte PPH1-Gen ist auf 2q 31-32 lokalisiert und umfasst 7 Millionen Basenpaare. Das Gen wird autosomal-dominant weitergegeben und hat eine inkomplette Penetranz (17).

Ein zweites vorhandenes PPH –Gen ist wahrscheinlich (18). Die genetische Anticipation bewirkt, dass sich die Erkrankung in jeder betroffenen Generation etwas früher entwickelt, als in der vorhergehenden oder die Schwere der Erkrankung zunimmt (4,16).

Grüning et al. untersuchten 52 Mitglieder zweier Familien mit PPH mittels Stress-Dopplerechokardiographie. Innerhalb dieser Gruppe zeigten 4 Mitglieder eine manifeste PPH mit systolischen pulmonalarteriellen Druckwerten von 73 ± 16 mmHg. Es gelang ihnen 14 Mitglieder zu identifizieren, die in Ruhe normale pulmonalarterielle Druckwerte zeigten, jedoch unter Belastung pathologische Druckwerte aufwiesen (56 ± 11 mmHg) und ebenso wie die 4 Patienten mit manifester PPH Genträger waren, wovon nur 3 unspezifische Symptome zeigten (92).

1.1.2 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz der Erkrankung liegt in einer Größenordnung von 1-2 Fällen pro 1 Million (4). Beim Gebrauch von bestimmten Appetitzüglern liegt die Inzidenz möglicherweise in der Größenordnung von 25-50 pro 1 Million im Jahr (8). Lilienfeld et al. untersuchten die jährliche Mortalität unterschiedlicher Altersgruppen bei primärer pulmonaler Hypertonie in den USA von 1979 bis 1996. Mehr als 20.000 Fälle von PPH gingen in die Statistik ein. Die Studie ergab eine größere Häufigkeit im schwarzen Anteil der Bevölkerung als im weißen Anteil, sowie eine größere Anzahl Frauen als Männer für beide Gruppen. Die höchsten Mortalitätsraten in jeder Altersstufe nach der Kindheit wurden für schwarze Frauen beobachtet (9 pro 1 Million). Die niedrigsten Werte zeigten hier weiße Männer (2 pro 1 Million). In der Kindheit zeigt das männliche Geschlecht aus der schwarzen Bevölkerung die höchsten Mortalitätsraten. Insgesamt konnten die Untersucher zwar einen Anstieg der Inzidenz im Zeitraum von 1979 bis 1996 feststellen. Sie führen dies aber auf eine bessere Diagnostik zurück. Ein realer Anstieg der Mortalität wird verneint. In welchem Ausmaß sich die Einführung von appetitzügelnden Medikamenten auswirkte, konnte aus den gesammelten Daten nicht entnommen werden (12).

1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch zeigt sich als wichtiges frühes Symptom eine Dyspnoe im Zusammenhang mit körperlicher Belastung, die wegen ihrer Unspezifität teilweise einem Verlust an körperlicher Fitness zugeschrieben wird (13). Sie ist das Leitsymptom, weswegen 60% der Patienten sich in ärztliche Behandlung begeben. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich dieses Symptom bei fast allen Patienten. Hinzu kommt eine schnelle Ermüdbarkeit. Weiterhin können sich rechtsventrikuläre Ischämien als pectanginöse Beschwerden manifestieren. Synkopen treten typischerweise nach körperlicher Belastung als Folge einer krisenhaften passageren Reduzierung des Herzzeitvolumens auf (2).

1.1.4 Wege zur Diagnosestellung

Zur Sicherung der Diagnose PPH stehen sowohl nichtinvasive als auch invasive Verfahren zur Verfügung. Das Ziel der Diagnostik ist es sekundäre Ursachen der pulmonalen Hypertonie auszuschließen bzw. assoziierte Erkrankungen zu erfassen (15).

In Zusammenhang mit klinischen Untersuchungsbefunden zeigen sich in den allermeisten Fällen Zeichen einer Rechtsherzbelastung, eines Cor pulmonale und im weiteren Verlauf einer Rechtsherzdekompensation. Die Halsvenen können als Zeichen der Tricuspidalinsuffizienz eine pulssynchrone Pulsation, bei Rechtsherzdekompensation eine vermehrte Füllung zeigen. Weiterhin kommt es bei zunehmender Rechtsherzinsuffizienz zur Vergrößerung der Leber, in schweren Fällen auch zu Aszites. Auskultatorisch zeigt sich häufig ein Holosystolikum infolge Tricuspidalinsuffizienz, eine betonte Pulmonaliskomponente des 2. Herztones und ein Decrescendo-Diastolikum infolge Pulmonalinsuffizienz. Bei der Inspektion des Patienten können Hautzeichen richtungsweisend sein. Zu nennen sind hier die Lippenzyanose und Veränderungen der Mundschleimhaut im Sinne einer Lingua geographica. Teleangiektasien, subkutane Verkalkungen, Raynaud-Phänomen und Sklerodaktylie können den Hinweis auf eine Kollagenose geben (87). Insbesondere die unmittelbaren Folgen einer Rechtsherzinsuffizienz können ihre Ursache auch in

anderen Erkrankungen der Lunge oder der Herzklappen haben oder sekundär durch Linksherzinsuffizienz bedingt sein und sind nicht spezifisch für eine pulmonale Hypertonie.

Neben dem Echokardiogramm als Screening-Methode der Wahl, werden radiologische Verfahren zur Beurteilung der Morphologie und Labortests zum Ausschluss von Autoantikörpern, hepatischen Erkrankungen und HIV- Infektion verwendet (4). Die genaue Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik wird mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung erreicht, bei der folgende Parameter im Mittelpunkt stehen:

- Druck im rechten Vorhof (RAP)
- rechtsventrikulärer systolischer, enddiastolischer und Mitteldruck ($RVP_{S,D,M}$)
- Pulmonaler systolischer, diastolischer und Mitteldruck ($PAP_{S,D,M}$)
- pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- arterielle und gemischt-venöse (pulmonalarterielle) Sauerstoffsättigung (SaO_2, SvO_2)
- Herzzeitvolumen (HZV)
- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
- Beurteilung der pulmonalen Vasodilatatorreserve
- Pulmonalarterienangiographie (4,5)
- systemischer systolischer, diastolischer und Mitteldruck ($AO_{S,D,M}$)

Pulmonale Funktionstests können auf Lungenerkrankungen als Ursache der pulmonalen Hypertension hinweisen. Bei der PPH sind spirometrische Tests und Lungenvolumina weitgehend normal, während der Kohlenmonoxid-Diffusionsfaktor im Zusammenhang mit einem niedrigen pulmonal-kapillären Blutvolumen häufig erniedrigt ist (4). Für schwere Formen der PPH werden allerdings auch milde restriktive Lungenfunktionsstörungen beschrieben (13).

Eine weitere Möglichkeit der noninvasiven Diagnostik besteht in der Durchführung von kardiopulmonalen Belastungstest. Eine gute Korrelation zur pulmonalen Hämodynamik und zum Langzeitüberleben zeigt der 6-Minuten Gehstest (15).

Wensel et al. untersuchten die Kurzzeiteffekte einer Inhalation mit Prostazyklin und nutzten hierbei kardopulmonale Belastungstests unter Zuhilfenahme der Spiroergometrie zur Beurteilung der Belastungskapazität. Diese stellt einen

sensitiven und objektiven Parameter zur Beschreibung der funktionellen Verbesserung bei pulmonaler Hypertension dar und erlaubt abseits der hämodynamischen Parameter eine Beurteilung des Schweregrades. Sie kann zur Verlaufskontrolle unter medikamentöser Therapie herangezogen werden. Weiterhin werden Informationen über Veränderungen im Gasaustausch und die Sauerstoffaufnahme gewonnen. Die Untersuchung zeigte, dass es nach Inhalation mit Iloprost zu einem signifikanten Anstieg der Belastungsdauer als Ausdruck einer verbesserten Belastungskapazität kam. Weiterhin konnte ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme, als Maß für die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit, verzeichnet werden sowie eine Abnahme des V_E versus V_{CO_2} slope, die eine bessere Lungenperfusion widerspiegelt (89).

1.1.5 Ätiologische Ansätze und Risikofaktoren

Die Ätiologie der PPH ist weiterhin unbekannt, dennoch existieren verschiedene Theorien zu möglichen Ursachen bzw. zu Triggerfaktoren bestehender Disposition. Ebenso liegen verschiedene Untersuchungen vor, welche darauf hinweisen, dass sowohl intrinsische Abnormitäten der pulmonalvaskulären glatten Muskelzellen, als auch der Endothelzellen, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der PPH spielen könnten (21, 22, 23, 26, 27).

1998 hat ein Weltsymposium zum Thema PPH stattgefunden und Risikofaktoren im Zusammenhang mit der PPH definiert. Der genaue Mechanismus mit dem diese Risikofaktoren die Entstehung einer PPH begünstigen, ist jedoch nicht bekannt (5). Als definitiv gelten der Gebrauch von appetitzügelnden Medikamenten wie Aminorex, Fenfluramine, Dexfenfluramine sowie der Genuss von toxischem Rapsöl (5, 8, 32, 33, 34). Weiterhin werden als sehr wahrscheinlich Amphetamine und L-Tryptophan angenommen, sowie Metamphetamine, Kokain und einige chemotherapeutische Mittel (5, 62, 47, 48, 82, 83, 84).

Als eher unwahrscheinlich in Bezug auf die Entstehung einer PPH gelten Antidepressiva, orale Kontrazeptiva, Östrogenbehandlung und Zigarettenkonsum (5). Die HIV- Infektion stellt einen definitiven Risikofaktor dar; daneben gelten portaler Hochdruck und Lebererkrankungen sowie Kollagenosen und kongenitale kardiale systemisch-pulmonale Shunts ebenfalls als sehr wahrscheinlich (5, 35, 48, 65, 68).

Die speziell im Zusammenhang mit der PPH beobachteten typischen histologischen Veränderungen im Bereich des pulmonalarteriellen Strombettes wurden auch in Verbindung mit anderen Erkrankungen, wie z.B. HIV, Kollagenosen und beim Gebrauch bestimmter Appetitzügler entdeckt (4). Dabei stehen vaskuläre histologische Erscheinungen wie Intimafibrose, in situ Thrombose und Hypertrophie der glatten Muskelzellen der Media im Vordergrund. Weiterhin werden drei pathologische Typen unterschieden, die plexiformen Arteriopathien, die thrombotische Arteriopathie und die pulmonalvenöse Verschlusskrankheit (90).

Lee et al. untersuchten endotheliale Zellen aus plexiformen Läsionen bezüglich der Fragestellung, ob es sich bei der Zellproliferation um polyklonales oder monoklonales Wachstum handelt. Während es sich bei den Gewebeproben von Fällen sekundärer pulmonaler Hypertonie ausschließlich um polyklonales Wachstum handelte, waren die Gewebeproben von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie in 77% der Proben monoklonal (41).

In Bezug auf den aufrecht zu erhaltenen Basaltonus der pulmonalarteriellen Strombahn, sind vom Endothel produzierte vasokonstriktorische Faktoren bzw. Mediatoren wie Endothelin-1 und Serotonin sowie auch Vasodilatoren wie EDRF (NO) oder Prostazyklin von Bedeutung (26,21,23,36). Ein Anstieg der Freisetzung von Thromboxan A₂ bei Patienten mit PPH und SPH spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung der pulmonalen Hypertension. Thromboxan A₂ kann sowohl eine Vasokonstriktion, als auch eine Aktivierung der Plättchenfunktion bewirken (23).

Eine gehemmte Fibrinolyse scheint bei Patienten mit PPH ebenfalls von Bedeutung zu sein. Eisenberg et al. untersuchten 31 Patienten mit PPH und fanden deutlich erhöhte Plasmaspiegel von Fibrinopeptid A, das die Thrombinaktivität widerspiegelt. Weiterhin zeigten sich bei 19 von 27 Patienten, bei denen der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 bestimmt wurde, erhöhte Spiegel, also eine verminderte Fibrinolyse (37).

Ein möglicher weiterer Einblick in das Ausmaß der endothelialen Schädigung könnte der v. Willebrand - Faktor geben. Bei Patienten mit PPH fanden sich höhere venöse und systemische Spiegel des Faktors als in einer Kontrollgruppe. Weiterhin konnten bei sogenannten Nonrespondern, bezüglich der Vasodilatationsfähigkeit, deutlich höhere Spiegel als bei Respondern nachgewiesen werden (50).

Der gefäßendotheliale Wachstumsfaktor VEGF spielt möglicherweise eine Rolle für die Intimaproliferation der Pulmonalgefäße. Er wird von den Endothelzellen gebildet und wirkt auf diese selbst (27). Antiphospholipid –Antikörper könnten der Ausdruck einer möglichen Variante der endothelialen Störung und mit in den prothrombotischen Prozess eingebunden sein.

Karmochkine et al. untersuchten Patienten mit pulmonalem Hochdruck primärer als auch sekundärer Genese, wobei sie APL-Antikörper ausschließlich bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertension fanden, jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf primäre oder sekundäre Ursache. Der pulmonalarterielle Mitteldruck APL positiver Patienten unterschied sich nicht von dem APL-negativer Patienten (40).

In der Diskussion stehen ebenfalls erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel aufgrund gestörter Thrombozytenfunktion, die zu erhöhten Plasmaserotoninkonzentrationen führen. Bei der Untersuchung wurde zusätzlich festgestellt, dass PPH erkrankte Patienten auch nach einer Herz-Lungentransplantation noch erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel aufwiesen, was darauf hindeuten könnte, dass es sich hierbei nicht um die Folge der PPH handelt, sondern möglicherweise um einen ursächlichen Faktor (36).

Die appetitzügelnden Medikamente wie z.B. Aminorex, Fenfluramin, Chlorphentamine die u.a. auch mit Serotonintransportern an pulmonalen Zellen interagieren, könnten bei entsprechender Disposition eine Ursache der PPH sein. Rothman et al. untersuchten dazu im Tierexperiment die Gehirne von Ratten, die die gleichen Serotonintransporterproteine aufweisen, wie die Lunge. Er konnte nachweisen, dass die o.g. Medikamente als Substrate der Serotonintransporter wirken (46).

Endothelin-1 gilt sowohl als potenter Vasokonstriktor, als auch als Faktor mit proliferationsfördernder Wirkung (51,21). Es sind verschiedene Rezeptoren bekannt. Der ET_A -Rezeptor ist selektiv für ET-1 und vermittelt kontraktile und wachstumsfördernde Vorgänge an der glatten Gefäßmuskelzelle (62).

Die Freisetzung von Endothelin kann durch verschiedene Substanzen stimuliert werden. Bekannt sind hier Epinephrine und Cytokine als Mediatoren, aber auch physikalische Faktoren wie Scherstress, Hypoxie und Kälteexposition (28).

Der für die 3 Isoformen von Endothelin nichtselektive ET_B -Rezeptor induziert die Freisetzung von NO und Prostacyclin am Endothelium (64).

Zudem konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass er bei selektiver Stimulation in der Lage ist, zur Vasodilatation zusätzlich noch eine Bronchokonstriktion zu erzeugen (67). Des Weiteren werden ET-1 mitosefördernde Eigenschaften an glatter Muskulatur, die Induktion von Chemotaxis sowie die Replikation von Fibroblasten zugeschrieben (43, 29).

Das Ausmaß der zunehmenden Produktion von Endothelin-1 korreliert signifikant mit der Schwere der funktionellen Störung, die sich ausdrückt in einer Zunahme des PVR (25). Immunocytochemische Untersuchungen zeigten die höchste ET-1 Immunreaktivität in den muskulären Pulmonalarterien und hier insbesondere an Gefäßen, die schwere morphologische Schäden zeigten (21).

Mikhail et al. zeigten, dass Patienten mit PPH und SPH signifikant höhere arterielle und gemischtvenöse Spiegel von Endothelin-1 haben, verglichen mit einer Kontrollgruppe (24). Dagegen fanden Stewart et al. höhere systemarterielle als gemischtvenöse Spiegel bei Patienten mit PPH. Wohingegen Patienten mit sekundärer PH Spiegel aufwiesen, die im Normbereich lagen (25).

Eine weitere Rolle in der pulmonalen endothelialen Gefäßtonusregulation spielt Prostazyklin (PGI_2), welches mit Hilfe der in den Endothelzellen vorhandenen Prostazyklin-Synthase produziert wird (69). Es wirkt vasodilatierend durch direkte Interaktion mit spezifischen Membranrezeptoren für PGI_2 , die gekoppelt sind an ein Adenyl- bzw. Guanylatzyklasesystem. Für andere Effekte von Prostazyklin wie Hemmung der Plättchenfunktion und Aggregation sowie Leukozytenadhäsion existieren ebenfalls spezifische Membranrezeptoren (59). Anhand von in vitro Tierexperimenten konnte eine lokale Hemmung des Wachstums von glatten Muskelzellen durch PGI_2 nachgewiesen werden (77).

Christman et al. untersuchten Patienten mit PPH, SPH und COPD und stellten fest, dass Patienten mit PPH und SPH deutlich erniedrigte Werte für 2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$, ein Metabolit des Prostazyklin und erhöhte Werte für 11-Dehydrothromboxan B_2 , Metabolit des Thromboxan A_2 , aufweisen. Im Vergleich lagen die Werte für Patienten mit COPD in normalen Bereichen, wie sie auch die Kontrollgruppe aufwies. Unklar bleibt bei dem bestehenden Missverhältnis der beiden Mediatoren, ob es sich hier um die Ursache oder das Resultat einer pulmonalen Hypertension handelt (23). Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Mikhail et al., die einen solchen Zusammenhang für die beiden Metabolite nicht feststellen konnten (24).

Von großer Bedeutung für die Regulation des Gefäßtonus ist Stickstoffmonoxid NO, welches von den Endothelzellen produziert und sowohl hemmend auf die Kontraktibilität der glatten Muskulatur, als auch auf die Funktion der Thrombozyten wirkt. Die Bildung erfolgt durch die NO-Synthase (NOS) aus Arginin; es sind 3 Isoenzyme, eNOS, iNOS und nNOS bekannt (70, 85).

Bei der Metabolisierung von L-Arginin mittels NO-Synthase zeigen Patienten mit SPH und PPH deutliche Unterschiede. Patienten mit primärer pulmonaler Hypertension zeigten im Gegensatz zu Patienten mit SPH keine Reaktion auf die Substratgabe, was auf eine Unfähigkeit des Endothels, L-Arginin zu metabolisieren, hinweisen könnte (25).

Cooper et al. untersuchten die Funktion von NO in der Regulation des basalen pulmonalen Strömungswiderstandes unter Einsatz von N^G-Monomethyl-L-Arginine als Inhibitor der NO-Synthase, unter dessen Gabe es zu einer Gefäßkonstriktion kam, die sich in einer Abnahme der pulmonalen Blutflussgeschwindigkeit in der untersuchten pulmonalen Segmentarterie ausdrückte (26).

Kaneko et al. untersuchten NO-Spiegel und deren biochemische Reaktionsprodukte bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und einer Kontrollgruppe. Dabei wurden nicht nur erniedrigte Spiegel in der erkrankten Gruppe gefunden, sondern auch eine inverse Korrelation zwischen den biochemischen Reaktionsprodukten und dem Pulmonalarteriendruck (44).

Villanueva et al. untersuchten Neugeborene mit persistierender pulmonaler Hypertonie auf die Fragestellung einer erniedrigten eNO-Synthase-Expression hin, wie sie bei Erwachsenen mit chronischer pulmonaler Hypertension bereits gefunden wurde. Die Studie ergab keine erniedrigte eNO-Synthase-Expression in der Mehrzahl der Fälle, was ein weiterer Hinweis auf die multifaktorielle Genese der Erkrankung sein könnte (42). Weiterhin wird eine gestörte Funktion von spannungsabhängigen K⁺-Kanälen bei der Initiation und Aufrechterhaltung pulmonaler Vasokonstriktion und insgesamt in der Pathogenese der PPH diskutiert. Eine Hemmung der K⁺-Kanäle führt zur Zelldepolarisation, in Folge dessen steigt das zytosolische freie Kalzium und es kommt zur Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskelzellen (22).

Ein Anstieg der zytosolischen Kalzium-Konzentration kann in Addition zu einer Zellkontraktion zu einem Anstieg der nukleären Kalziumkonzentration und auch zu einer Förderung der Zellproliferation führen (45, 64). Pathophysiologisch wirken sich u.a. Scherstress und proinflammatorische Faktoren aus (2, 19, 49, 52).

Für die Auswirkung von Hypoxie ist die Dauer der Einwirkung von Bedeutung. Während kurzzeitige Hypoxien reversible Veränderungen des pulmonalen Gefäßtonus und Blutflusses zeigen, bringen chronische Hypoxien irreversible Veränderungen der Gefäße und des umgebenden Gewebes durch Proliferation der glatten Muskulatur und Fibrose mit sich. Hypoxie induziert die transkriptionale Induktion der Decodierung von vasokonstriktorisches Mitogenen und Mitogenen der glatten Muskulatur wie PDGF-B, Endothelin-1, VEGF, Thrombospondin-1 und von Genen, die Matrix und Remodelling-Gene decodieren (Kollagenase IV, Thrombospondin –1). Ebenso konnte gezeigt werden, dass es gleichzeitig zu einer transkriptionalen Hemmung von vasodilatativen und antimitogenen Effektoren kommt (28). Speziell für ET-1 existieren widersprüchliche Ergebnisse. Hier konnten andere Studien anhand von bovinen pulmonalarteriellen endothelialen Zellen unter Hypoxie keine Erhöhung von ET-1 feststellen (73, 43). In in vivo Experimenten an Rattenlungen bewirkte chronisch hypoxischer Stress die Entwicklung einer pulmonalen Hypertension sowie erhöhte Spiegel von Endothelin-1- und präpro ET-1 mRNA und eine erhöhte Expression von ET_A- und ET_B-Rezeptoren (75). Ebenfalls an hypoxischen Rattenlungen konnten signifikant erhöhte Werte für eNOS und iNOS-mRNA ermittelt werden (76). Starke Einwirkungen durch Scherstress zeigten in in vitro Experimenten mit kultivierten Endothelzellen eine Aktivierung früher Genexpression und die Synthese von Wachstumsfaktoren wie TGF- β und PDGF (38, 39). Ein lokal proinflammatorisch wirkendes Enzym, die 5-Lipoxygenase, die normalerweise in Alveolarmakrophagen vorkommt, konnte bei Patienten mit PPH in kleinen Arterien nachgewiesen werden (52).

1.2 Beurteilung der Vasodilatationsreserve

Vasodilatoren zu Behandlung der PPH einzusetzen wurde mit Tolazolin bereits im Jahre 1951 versucht (7). Heute stehen sowohl inhalative, als auch systemisch zu verabreichende Substanzen zur Verfügung. Die Auswahl eines geeigneten Therapie-schemas ist für die Prognose und Lebensqualität von entscheidender Bedeutung und abhängig vom Schweregrad, Alter und der individuellen Realisierbarkeit.

Um eine Auswahl unter den verschiedenen Therapieoptionen treffen zu können, hat sich die Testung der Vasodilatationsreserve etabliert, die dazu dient:

- einzuschätzen, ob es sich um eine Vasokonstriktion oder bereits um „fixierte“ pulmonalvaskuläre Veränderungen handelt,
- die Prognose zur Zeit der Diagnosestellung abzuschätzen und
- die Differentialindikation der chronischen Vasodilatationstherapie hämodynamisch zu sichern (53).

Eine Reihe von Testsubstanzen, wie Stickstoffmonoxid NO, Prostazyklin PGI₂, Acetylcholin, Adenosin und andere sind hier bisher erfolgreich zum Einsatz gekommen (54, 55, 56, 59, 71).

Es liegen Untersuchungen vor die zeigen, dass Patienten die akut auf NO reagieren, auch auf Kalziumantagonisten in der Langzeittherapie gut ansprechen (54, 55).

Sitbon et al. stellten eine 90%ige Sensitivität und eine 100%ige Spezifität für NO fest, so dass es gelingt, die Patienten herauszufiltern, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Langzeiteffekt von der Behandlung mit Kalziumantagonisten haben (54).

Bei der Weiterentwicklung der Testmöglichkeiten der pulmonalen Vasodilatationsreserve war das Ziel, die Applikationsformen so zu verändern, dass es möglichst nur zu einer Beeinflussung der pulmonalen Strombahn kommt, da es bisher keine pulmonal selektive Substanz gibt. Mit Einführung der inhalativen Testung gelang dies zunehmend. Jedoch sind die Substanzen nach Übertritt in das pulmonale Gefäßsystem auch systemisch wirksam. Mit NO wurde ein geeigneter inhalativer Vasodilatator gefunden, bei dem systemische Nebenwirkungen sich durch intravasale Bindung des NO an Hämoglobin nochmals verringern. Etwa 30% der NO-getesteten Patienten zeigen eine deutliche Vasodilatationsreserve und können als Responder bezeichnet werden.

Die Einteilungskriterien nach Respondern/Nonrespondern erfahren international keine einheitliche Regelung. Häufig und auch in dieser Untersuchung wird das Kriterium einer mindestens 20%igen Abnahme von PAP und PVR verwendet (53, 54, 20).

Der Tatsache, dass einige Patienten nur über eine Abnahme des PVR reagieren, wird von manchen Autoren Rechnung getragen, entweder diese als eigenständige Gruppe der „Resistance-Responder“ zu führen (53), oder die Senkung des PVR

allein als Kriterium für ausreichende Vasodilatationsfähigkeit anzuerkennen (81). Weder die Hämodynamik noch die Morphologie erlauben einen Schluss darüber, ob ein Patient Responder ist oder nicht (15, 58).

Gaine et al. ziehen in Erwägung, dass die PPH irgendwann „fixiert“ mit abnehmender Vasodilatationsfähigkeit gegenüber jeder vasodilatatorischen Substanz (15).

Ziesche et al. konnten zeigen, dass Patienten die initial keine Reaktion auf NO aufwiesen, nach intravenöser Langzeitbehandlung mit Epoprostenol gegenüber der Ausgangssituation eine verbesserte pulmonale Hämodynamik zeigten (57). Eine mögliche Ursache für die wiederkehrende Vasodilatation könnte hierbei eine Hemmung der endothelialen Wachstumsfaktoren und /oder die antiaggregatorische Funktion von Prostazyklin sein (14).

Hoeper et al. beobachteten den Langzeiteffekt einer inhalativen Iloprost-Behandlung bei 24 Patienten über 12 Monate. Patienten, die die größten Akutreaktionen auf Iloprost zeigten, hatten langfristig auch den größten Nutzen von der Therapie. Trotzdem konnten 7 von 12 Patienten, die primär nur geringe Reaktionen auf Iloprost aufwiesen, langfristig beachtliche Reduktionen des pulmonal vaskulären Widerstandes vorweisen (56). Interessant ist diese Tatsache insofern, als dass die Entscheidung über die Therapie zu einem Zeitpunkt fällt, an dem mit den bisherigen Testmöglichkeiten eigentlich noch keine endgültigen Aussagen über mögliche Vasodilatationsreserven getroffen werden können.

Bei intravenösen Testungen, teilweise auch bei inhalativen Testungen, zwingen systemische Nebenwirkungen bei Steigerung der Dosis zum Abbruch der Testungen, unter Umständen noch bevor sich ausreichende pulmonalvasodilatative Effekte einstellen.

Die in dieser Arbeit beschriebene selektive Testung ermöglicht es, wegen eines starken Verdünnungseffektes in der pulmonalarteriellen Strombahn, hohe lokale pulmonalarterielle Dosen zu applizieren und zeigt so bei Patienten pulmonalvasodilatative Effekte, die bei den üblichen vasodilatatorischen Testungen nur unzureichend oder nicht reagieren.

1.3 Messtechnischer Ansatz

Eine direkte in vivo Messung der pulmonalen Vasodilatation ist nicht möglich. Jedoch kann die Vasodilatation indirekt an Veränderungen des Druckes und des Flussverhaltens beurteilt werden. Üblicherweise erfolgt dies über einen in die Pulmonalarterie eingeschwemmten Katheter, welcher die für eine Berechnung des PVR benötigten Daten liefert. Die Applikation der Vasodilantien erfolgt entweder über den Katheter in die Pulmonalarterie oder intravenös systemisch. Bei diesen Verfahren lassen sich systemische Nebenwirkungen wie systemarterielle Hypotension, Bradykardie, Kopfschmerz, Diarrhoe, Flush, Übelkeit und Erbrechen häufig nicht vermeiden (14, 54).

Die selektive Applikation von direkten und indirekten Vasodilatoren in eine pulmonale Segmentarterie ermöglicht es diese systemischen Nebenwirkungen auf ein Minimum zu reduzieren. Wie schon erwähnt, werden die lokal applizierten Substanzen schnell ausreichend verdünnt. Somit können große lokale Konzentrationen an Vasodilantien erreicht und die systemischen Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden. Das hieße, im günstigsten Fall würde es eine auf das gewählte Stromgebiet begrenzte Vasodilatation geben, ohne Einfluss auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck.

Das Herzzeitvolumen bliebe im Idealfall ebenfalls ohne Veränderung. Als Maß für die Vasodilatation dient bei dieser Methode die lokale Änderung der Flussgeschwindigkeit. Vergleichbare Methoden der Applikation unter anderer Fragestellung wurden bereits in anderen Studien verwendet (26, 30, 78, 79).

2. Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten mussten eine klinisch und hämodynamisch verifizierte primäre pulmonale Hypertonie zeigen. Weiterhin war die Notwendigkeit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung und das Einverständnis der Patienten Voraussetzung.

2.1.2 Untersuchte Patienten

In der durchgeführten Studie wurden 74 Patienten (48 ± 12 Jahre, 49 Frauen, 25 Männer) mit primärer pulmonaler Hypertonie untersucht. Die Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung der Ruhehämodynamik.

Zum Untersuchungszeitpunkt lagen bei den Patienten Einschränkungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit entsprechend der Schweregrade NYHA 2-4 (Median 3) vor.

An wesentlichen Begleiterkrankungen der Patienten sind Kollagenosen ($n=10$) und Leberzirrhosen ($n=5$) zu erwähnen. Bei 21 Patienten wurde ein persistierendes Foramen ovale diagnostiziert. Zwei Patienten wiesen infolge des pulmonalen Hochdrucks ein Ortner-Syndrom auf (linksseitige Rekurrensparese infolge Druckwirkung durch eine vergrößerte linke Pulmonalarterie). 19 Patienten wurden mit Antikoagulantien, 11 Patienten mit Kalziumantagonisten und 6 Patienten mit Sauerstoff behandelt. Weiterhin erhielten 12 Patienten eine Kombinationstherapie aus Antikoagulantien und Kalziumantagonisten. Ein Patient eine Kombination aus Kalziumantagonist und Sauerstoff und ein weiterer eine Kombination aus Antikoagulans und Sauerstoff.

Parameter	Mean \pmSD
Pulmonalarterien- mitteldruck mmHG	59 \pm 13
Pulmonalkapillärer Verschlußdruck mmHg	9 \pm 3
Pulmonalvaskulärer Widerstand WE	20 \pm 9
Aortenmitteldruck mmHg	88 \pm 14
Herzzeitvolumen l/min	3,4 \pm 1,21

Tabelle 1: Parameter der Ruhehäodynamik der untersuchten 74 Patienten angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung.

2.2 Testung der pulmonalen Strombahn

Zur Beurteilung der Vasodilatationsfähigkeit der pulmonalen Widerstandsgefäße wurde, wie schon zuvor erwähnt, eine selektive Applikation von direkten und indirekten Vasodilatoren durchgeführt. Bei dieser Methode kann die Vasodilatation indirekt über die Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit in dem entsprechendem Gefäßabschnitt bestimmt werden.

Als Vasodilantien wurden Acetylcholin und PGE₁ verwendet. Acetylcholin setzt über einen rezeptorvermittelten Mechanismus NO und Prostazyklin frei (86). Prostazyklin wirkt vasodilatierend durch direkte Interaktion mit spezifischen Membranrezeptoren, die an ein Adenylat- bzw. Guanylatssystem gekoppelt sind (59).

Ein 8F Führungskatheter wird in einer großen Pulmonalarterie plziert. Durch diesen wird ein 2,9 F 30 MHz Ultraschallkatheter (CVIS, Mikro View Imaging Catheter) geführt. Dieser wird in eine pulmonale Segmentarterie von etwa 3-8 mm Diameter

vorgeschoben (s. Abb. 1). An dieser Stelle erfolgt die Messung des Gefäßdiameters. Der Messdraht zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit wird durch einen zweiten Kanal des Ultraschallkatheters geführt. Das distale Ende des Ultraschallkatheters weist die Besonderheit auf, dass es nur noch einlumig ist, was zur Folge hat, dass Ultraschall- und Flussmessdraht nur abwechselnd plaziert werden können und somit die Messung von Gefäßdiameter und Blutflussgeschwindigkeit nicht simultan erfolgen kann. Der Flussmessdraht wird genau an der Stelle positioniert, an der zuvor der Gefäßdiameter gemessen wurde. Die Bestimmung des Gefäßdiameter erfolgt einmalig zu Beginn der Messreihe bei jedem Patienten. Um Veränderungen des Gefäßdiameter erfassen zu können, wurde in einem Validierungsprotokoll an zwei Patienten für jede Messkondition erneut Gefäßdiameter und Flussgeschwindigkeit bestimmt. Hierbei wurden keine signifikanten Änderungen des Gefäßdiameter festgestellt.

Die Applikation der Testsubstanzen erfolgt ebenfalls über den Ultraschallkatheter mit einer Infusionsrate von 0,5-1,0 ml/min. Durch Berechnung der Ausgangskonzentration der Testsubstanz und der Blutflussgeschwindigkeit erhält man präzise Substanzkonzentrationen im Messgebiet. Acetylcholin wurde in 3 verschiedenen Zielkonzentrationen (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M) in Intervallen von jeweils 4 Minuten infundiert. Zwischen den einzelnen Messungen wurde für jeweils 10-15 Minuten pausiert, um wieder zur Ausgangshämodynamik zurückzukehren. Ebenso wurde mit PGE1 in 3 Konzentrationsstufen von 0,003125, 0,0125 und 0,05 mcrg/ml⁻¹ verfahren. Parallel wurden kontinuierlich der pulmonalarterielle Mitteldruck und der systemarterielle Mitteldruck bestimmt. Weiterhin wurde für jede der einzelnen Messkonditionen ein Herzzeitvolumen nach dem Fick'schen Prinzip ermittelt. Die dafür benötigten Werte für die Sauerstoffaufnahme wurden zuvor für jeden Patienten spirometrisch erfasst.

Der Ultraschallkatheter wird unter fluoroskopischer Kontrolle in einem 8 French Multipurpose-Katheter in eine pulmonale Segmentarterie vorgeschoben.

Der sich darin befindende Flussmessdraht empfängt sein Signal ca. 15 mm distal von der Stelle, an der die vasodilatatorischen Substanzen appliziert werden, mit einem Öffnungswinkel von 28 Grad. Das gemessene Flusssignal stellt die augenblickliche spektrale Spitzengeschwindigkeit (IPV) dar. Wegen des breiten Ultraschallkegels und der Voraussetzung, dass das Messvolumen zentrale Bereiche des Gefäßquerschnitts erfasst, können IPV und die räumliche Spitzengeschwindigkeit (SPV) als identisch angesehen werden. Werden die räumlichen Durchschnittsgeschwindigkeit (SAV) und

die räumlichen Spitzengeschwindigkeit (SPV) in Beziehung gesetzt, so ergibt unter der Annahme, dass es sich um ein parabolisches Flussprofil handelt, der Quotient einen Faktor aus den zeitlich gemittelten Werten für SAV und SPV.

Im Falle der bei dieser Messung vorliegenden kleinen Gefäßquerschnitte (3-8 mm) liegt dieser bei 0,5. Hieraus folgt eine Mittelgeschwindigkeit von $APV/2$. Die APV (average peak velocity) dient als eigentlicher Messparameter und erscheint in der Ergebnisaufstellung.

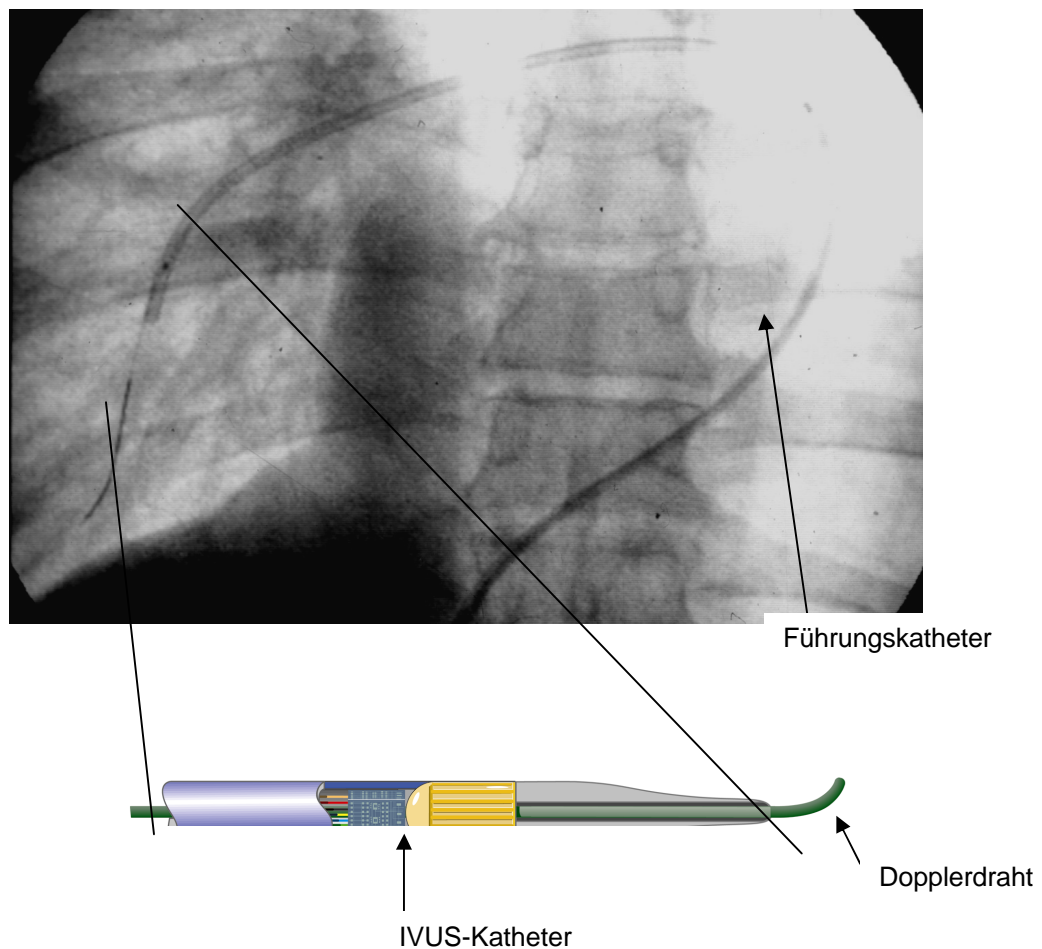


Abbildung 1:
Schema der Technik der selektiven Testung der pulmonalen Vasodilatatorreserve in einer pulmonalen Segmentarterie.

2.3 Untersuchungsprotokoll

Bei 74 Patienten wurde eine inhalative Testung der Vasodilatationsreserve mit Prostaglandin E1 durchgeführt. Es wurde jeweils ein Baseline- Wert, ein präinhalativer und ein bzw. mehrere Werte in Abständen von 5 Minuten nach Applikation der Substanz ermittelt. Für eine Untergruppe von 28 Patienten liegen Messdaten einer systemischen Applikation von Prostaglandin vor.

Die Untersuchung der Vasodilatatorreserve mittels selektiver Technik wurde bei 11 Patienten durchgeführt und es liegen für einen Vergleich Messwerte der inhalativen Testung vor. Die selektive Testung wurde bei 8 Patienten mit Acetylcholin und bei 3 Patienten mit Prostaglandin E1 durchgeführt. Acetylcholin wurde zu intraarteriellen Konzentrationen von 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/l für die Dauer von jeweils 4 Minuten in eine pulmonale Segmentarterie infundiert. Prostaglandin wurde in Konzentrationen von 0,003125 , 0,0125 und 0,05 mcrg/ml pro Minute auf die gleiche Weise verabreicht.

2.3.1 Validierungsprotokoll

Die technischen Gegebenheiten der Messmethode erlaubten nur eine wechselweise Messung von Flussgeschwindigkeit und Gefäßdiameter. Um valide Ergebnisse zu erhalten, wurde bei zwei Patienten parallel zur eigentlichen Messung, an der Position an der der Dopplerflussmessdraht sich befindet, für jede Messkondition neu, der Gefäßdiameter ermittelt. Hierbei wurden keine signifikanten Veränderungen des Diameters festgestellt. Für alle weiteren Patienten wurde der Gefäßdiameter nur einmal zu Beginn der Messreihe ermittelt. Anhand früheren Untersuchungen mit der gleichen Messmethodik kann diese Annahme unterlegt werden(30).

2.4 Statistik

Alle erfassten Daten sind mit Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Veränderungen in den Parametern Flussgeschwindigkeit, Pulmonal- und Aortenmitteldruck, Herzzeitvolumen und pulmonalvaskulärer Widerstand wurden mit dem

t-Test für verbundene Stichproben und für nicht normal verteilte Daten mit dem Wilcoxon's- Rangsummen-Test für verbundene Stichproben analysiert. Weiterhin wurde für alle Testwerte das Konfidenzintervall bestimmt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Effekte der inhalativen Testung

In der Gesamtgruppe von 74 Patienten, die inhalativ getestet wurden, reduzierte sich der pulmonalarterielle Mitteldruck unter inhalativer Testung im Mittel von $58,5 \pm 13,4$ mmHg in der Baseline auf $52,5 \pm 13,7$ mmHg ($P < 0,001$).

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) fiel von $17,1 \pm 8,6$ WE auf $13,2 \pm 7,8$ WE ($P < 0,001$).

Der Aortenmitteldruck (MAP) blieb dabei unverändert mit $88 \pm 14,4$ mmHg und $87 \pm 14,5$ mmHg ($P = 0,198$) und das Herzzeitvolumen (HZV) erhöhte sich im Mittel von $3,4 \pm 1,2$ l pro Minute auf $4 \pm 1,4$ l pro Minute ($P < 0,001$).

Die relativen prozentualen Veränderungen für die Parameter PAP, PVR, MAP und HZV sind den Diagrammen 1-4 zu entnehmen.

Aus der Gesamtgruppe der 74 Patienten, die inhalativ getestet wurden, erwiesen sich 10 (14%) als Responder (Abnahme des PAP und des PVR $> 20\%$). Weitere 31 (42%) reagierten ausschliesslich über den PVR und können der Gruppe der „Resistance Responder“ zugeordnet werden (Senkung des PVR $> 20\%$).

3.1.1 Effekte der systemischen Testung

In der Untergruppe der 28 Patienten die systemisch getestet wurden, konnte eine Senkung des PAP im Mittel von $56,5 \pm 13,4$ mmHg in der Baseline auf $51,5 \pm 12,7$ mmHg unter der Testung ($P = 0,004$) bewirkt werden.

Der PVR reduzierte sich im Mittel von $17,1 \pm 8,4$ WE auf $11,6 \pm 5,9$ WE ($P < 0,001$).

Der mittlere Aortendruck zeigte im Gegensatz zur inhalativen Testung eine signifikante Abnahme: er senkte sich im Mittel von $83 \pm 15,0$ mmHg auf $76 \pm 13,7$ mmHg ($P < 0,001$).

Das HZV erhöhte sich hierunter von $3,2 \pm 1,1$ l pro Minute auf $4,3 \pm 1,4$ l pro Minute ($P < 0,001$).

Die mittleren prozentualen Veränderungen für die einzelnen Parameter sind im Vergleich mit der inhalativen Testung in den Diagrammen 1-4 dargestellt.

Von den 28 Patienten die systemisch getestet wurden, konnten 4 (14%) Responder und 16 (57%) „Resistance- Responder“ ermittelt werden.

3.1.2 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit und der Hämodynamik unter selektiver Technik

Die Hämodynamik und die Flussgeschwindigkeiten vor und unter selektiver Testung sind für jeden der 11 getesteten Patienten in der Tabelle 2 aufgeführt.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck und der pulmonalvaskuläre Widerstand änderte sich nur geringfügig. Dabei änderte sich der PAP von durchschnittlich $55,2 \pm 17,9$ mmHg nach $58,1 \pm 18$ mmHg ($P=0,006$). Der mittlere Wert des PVR betrug $13,5 \pm 6,0$ WE in der Baseline und $14,2 \pm 6,0$ WE unter der Testung ($P=0,093$). Der Aortenmitteldruck blieb unter selektiver Testung unverändert im Mittel bei $87,9 \pm 10,7$ mmHg und $86,6 \pm 11,7$ mmHg ($P=0,700$).

Das Herzzeitvolumen zeigte ebenfalls keine relevanten Veränderungen von $3,8 \pm 1,5$ l pro Minute in der Baseline und $3,8 \pm 1,4$ l pro Minute in der Testung ($P=0,692$).

Die mittlere Flussgeschwindigkeit (APV) während selektiver Testung betrug $16,9 \pm 10,4$ cm/sec. in der Baseline und während der Testung $27,7 \pm 20,4$ cm/sec.

($P<0,001$). Das entspricht einer prozentualen Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit im Mittel von $59,6\% \pm 38,6\%$. Ausgehend davon, dass ab einer Flussgeschwindigkeitszunahme von $> 20\%$ von Respondern gesprochen werden kann, gehören 10 von 11 Patienten zu dieser Gruppe. Die relativen prozentualen Flussgeschwindigkeitssteigerungen im Vergleich zur Baseline sind dem Diagramm 5 zu entnehmen.

Die relativen prozentualen Veränderungen für die einzelnen Parameter sind für jeden einzelnen Probanden in den Diagrammen 6-9 aufgeführt.

Pat.1-11	PAP vor in mmHg	PAP nach in mmHg	MAP vor in mmHg	MAP nach in mmHg	PVR vor in WE	PVR nach in WE	HZV vor in l/Min	HZV nach in l/Min	APV vor in cm/Sek.	APV nach in cm/Sek.
1	60	66	86	76	14,76	14,32	3,25	3,77	18,2	29,6
2	39	39	101	92	4,48	4,6	6,24	6,08	32	36,7
3	62	68	87	74	20,38	22,09	2,6	2,67	11,59	20,8
4	54	54	77	78	14,9	14,93	3,08	3,08	6,7	10
5	31	36	100	103	8,4	9,02	2,5	2,88	19	24
6	40	44	68	74	10,6	11,8	3,3	3,3	8	12
7	70	70	103	110	21,5	21,5	2,6	2,6	6,5	10
8	55	55	80	85	13,2	14,06	3,4	3,2	11	16
9	47	48	86	87	5,86	6,01	6,82	6,82	22,5	58,8
10	97	100	88	90	21,98	21,52	4,23	4,46	12,1	15
11	52	59	91	84	12,26	16,1	3,75	3,28	37,8	71,3
Mittelwert	55,2	58,1	87,9	86,6	13,5	14,2	3,79	3,83	16,9	27,7
SD	17,9	18	10,7	11,7	6	6	1,5	1,4	10,4	20,4

Tabelle 2: Hämodynamische Parameter und Blutflussgeschwindigkeit vor und nach selektiver Testung

3. 2 Vergleich der systemischen mit der inhalativen Testung

Für diesen Vergleich wurden alle 74 inhalativ und 28 systemisch getesteten Patienten herangezogen.

Hierbei zeigte die systemische Testung im Vergleich zur inhalativen Testung größere Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik. Insbesondere für den Aortenmitteldruck konnte eine signifikante Abnahme verzeichnet werden (siehe auch Diagramm 3), aber auch für das Herzzeitvolumen ist der relative prozentuale Anstieg annähernd doppelt so hoch wie unter inhalativer Testung (Diagramm 4). Der Effekt der inhalativen Testung auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck ist unter inhalativer Testung etwas größer als unter systemischer Testung (Diagramm 1). Während die Auswirkung auf den pulmonalvaskulären Widerstand im Mittel annähernd 10 % größer ist (Diagramm 2).

3.2.1 Vergleich der selektiven mit der inhalativen Technik

Hierfür wurden für jeden der 11 selektiv getesteten Patienten die Messdaten der inhalativen Testung herangezogen.

Für die inhalative Testung zum direkten Vergleich mit der selektiven Technik ergab sich folgendes Bild:

Der pulmonalarterielle Mitteldruck senkte sich im Mittel von $58,5 \pm 20,4$ mmHg auf $49,9 \pm 19,4$ mmHg ($P=0,006$).

Der PVR reduzierte sich von $15,6 \pm 8,0$ WE auf $9,6 \pm 5,6$ WE ($P<0,001$).

Der Aortenmitteldruck ergab im Mittel $85,5 \pm 10,8$ mmHg in der Baseline und $84,4 \pm 10,7$ mmHg unter der Testung ($P=0,324$).

Das Herzzeitvolumen erhöhte sich hier deutlich von $3,4 \pm 0,96$ l pro Minute auf $4,4 \pm 0,99$ l pro Minute ($P<0,001$).

Die Werte für die selektive Testung sind im Abschnitt 3.1.2 aufgeführt.

Die Responderkriterien einer 20 % igen Abnahme von PAP und PVR erfüllten unter inhalativer Methode 3 von 11 Patienten.

4 Patienten reagierten ausschließlich mit Abnahme des PVR >20 % und können der Gruppe der „Resistance-Responder“ zugeordnet werden.

Die 3 Patienten, die unter inhalativer Testung die Responderkriterien erfüllten, zeigten auch unter selektiver Testung die größten Anstiege in der Blutflussgeschwindigkeit. Im Gegensatz dazu konnten jedoch einzelne Patienten (Patienten 6 und 7 in den Diagrammen), die in der inhalativen Testung sowohl für den PAP als auch für den PVR nur zu vernachlässigenden Änderungen zeigten, in der selektiven Testung Steigerungen der Flussgeschwindigkeit von 50 % und 54% vorweisen. Die PAP und PVR Werte der selektiven Testung sollten aufgrund der weiter oben bereits erwähnten eng begrenzten lokalen Wirkung der Vasodilantien idealerweise unverändert bleiben. Ebenso sollte der starke Verdünnungseffekt die Auswirkung auf Herzzeitvolumen und Aortenmitteldruck minimieren, was speziell für den Aortenmitteldruck im Einzelfall nur begrenzt gelang. Als Grenze zur Systemwirkung wurde eine Erhöhung des Herzzeitvolumens von >20% festgesetzt. Hat ein Patient diese Grenze überschritten, wurde die Flussgeschwindigkeit der nächstniedrigeren Dosisstufe herangezogen. Dieses Vorgehen verhindert, dass die pulmonale Flussgeschwindigkeitszunahme nur durch einen durch systemische Hypotension oder Tachykardie ausgelöste Reflexantwort, im Sinne einer Steigerung des Herzminutenvolumens ausgelöst wird. Insgesamt zeigten 10 von 11 Patienten Zunahmen der Blutflussgeschwindigkeit von mehr als 20 %, wobei 6 von 11 Patienten Zunahmen von $\geq 50\%$ erzielen konnten.

Pat. 1-11	PAP vor in mmHg	PAP nach in mmHg	MAP vor in mmHg	MAP nach in mmHg	PVR vor in WE	PVR nach in WE	HZV vor in l/Min	HZV nach in l/Min
1	66	48	74	62	24,2	7,5	2,48	5,32
2	52	47	90	90	8,8	7,2	4,1	4,6
3	75	66	86	83	27	12	2,44	4,12
4	64	56	81	83	11,5	9,1	4,71	5,05
5	31	28	100	90	8,4	6,3	2,5	2,84
6	40	38	67	77	10,9	9,4	3,2	3,5
7	70	72	90	93	25,5	21,5	2,2	2,7
8	55	55	80	75	14,1	9,6	3,2	4,7
9	46	23	85	85	6,9	1,9	4,95	5,65
10	104	85	98	88	24,6	17,1	4,06	4,73
11	41	31	101	103	9,7	4,1	3,7	5,1
Mittelwert	58,5	49,9	85,5	84,4	15,6	9,6	3,4	4,4
SD	20,4	19,4	10,8	10,7	8	5,6	0,96	0,99

Tabelle 3: Hämodynamische Parameter vor und nach inhalativer Testung für die Untergruppe der selektiv getesteten Patienten.

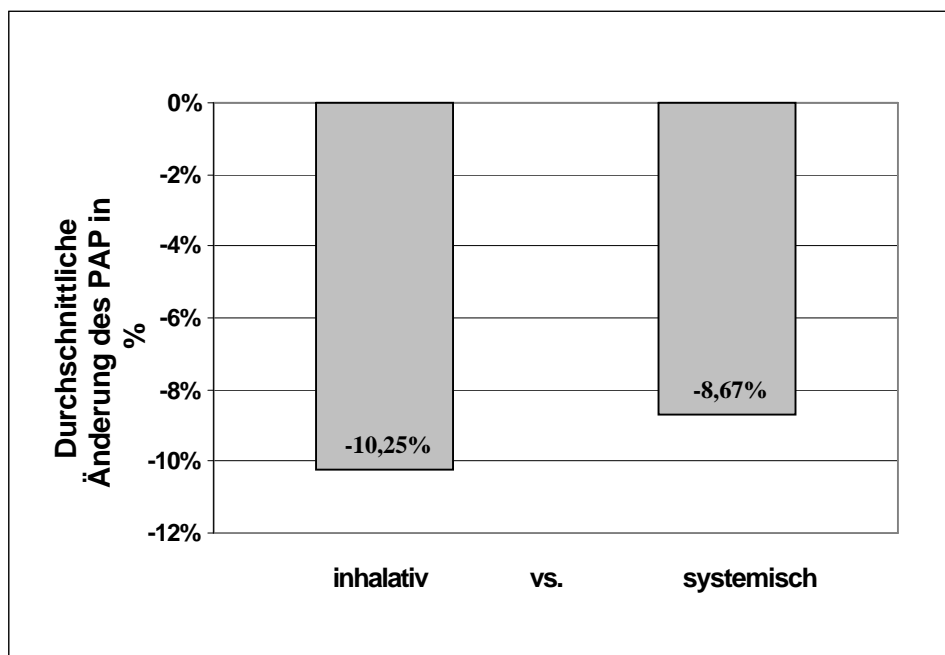


Diagramm 1: Durchschnittliche Änderung des PAP im Vergleich der inhalativen mit der systemischen Testung.

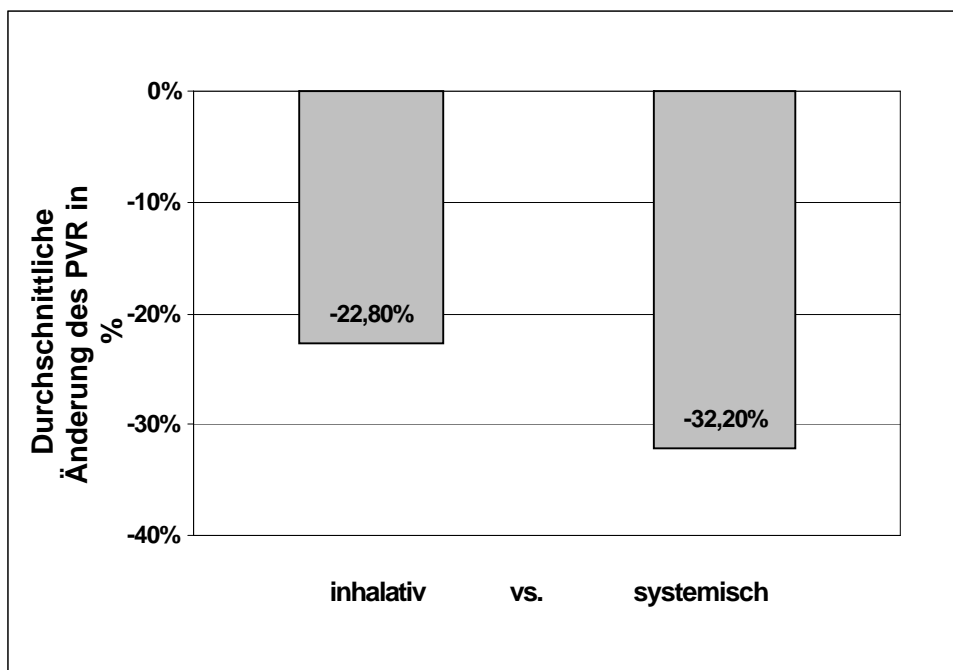


Diagramm 2: Durchschnittliche Änderung des PVR im Vergleich der inhalativen mit der systemischen Testung.

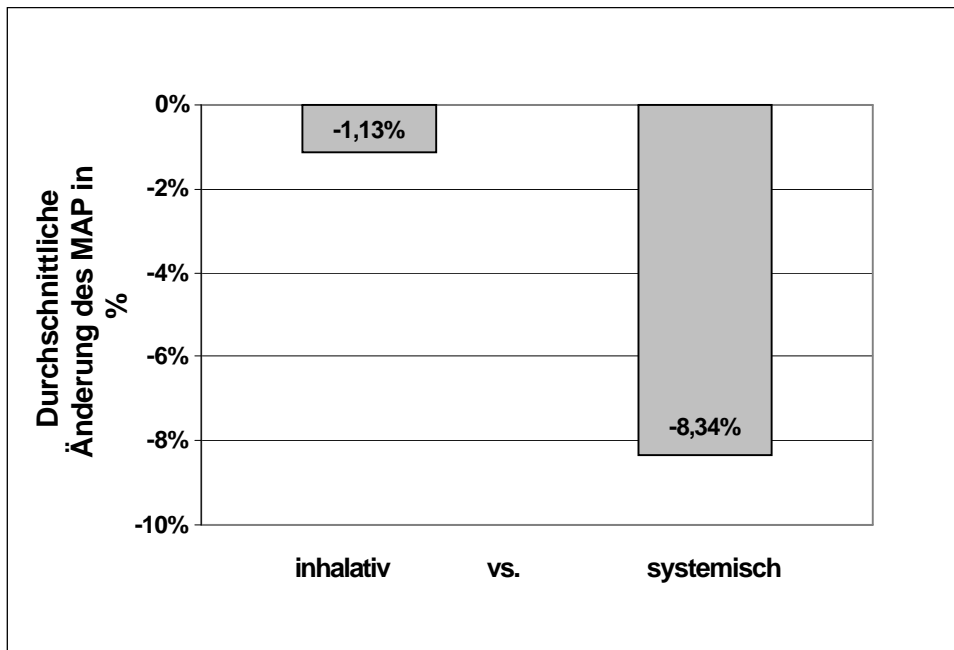


Diagramm 3: Durchschnittliche Änderung des MAP im Vergleich der inhalativen mit der systemischen Testung.

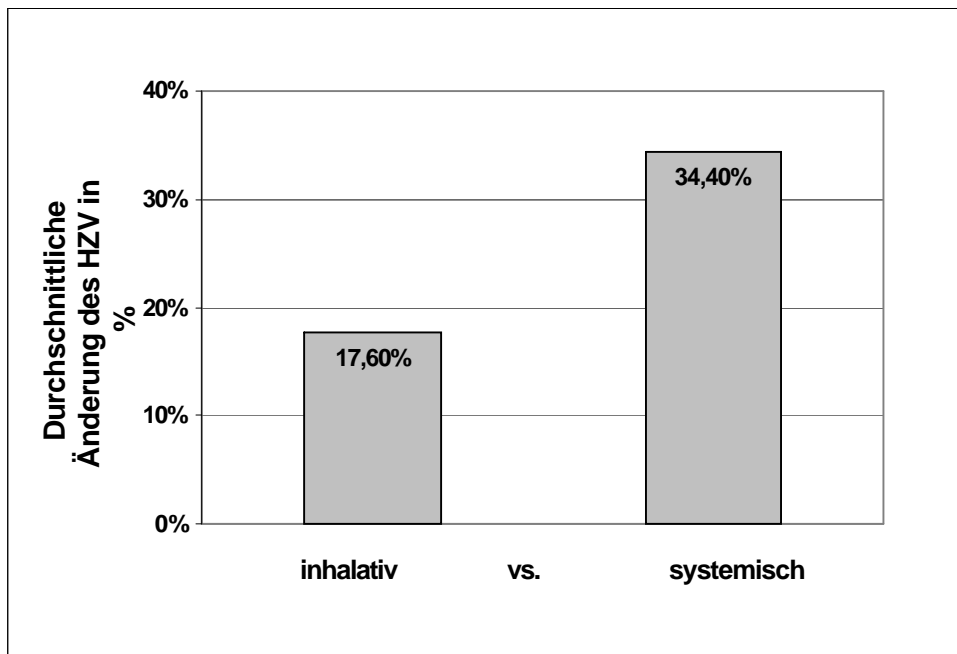


Diagramm 4: Durchschnittliche Änderung des HZV im Vergleich der inhalativen mit der systemischen Testung.

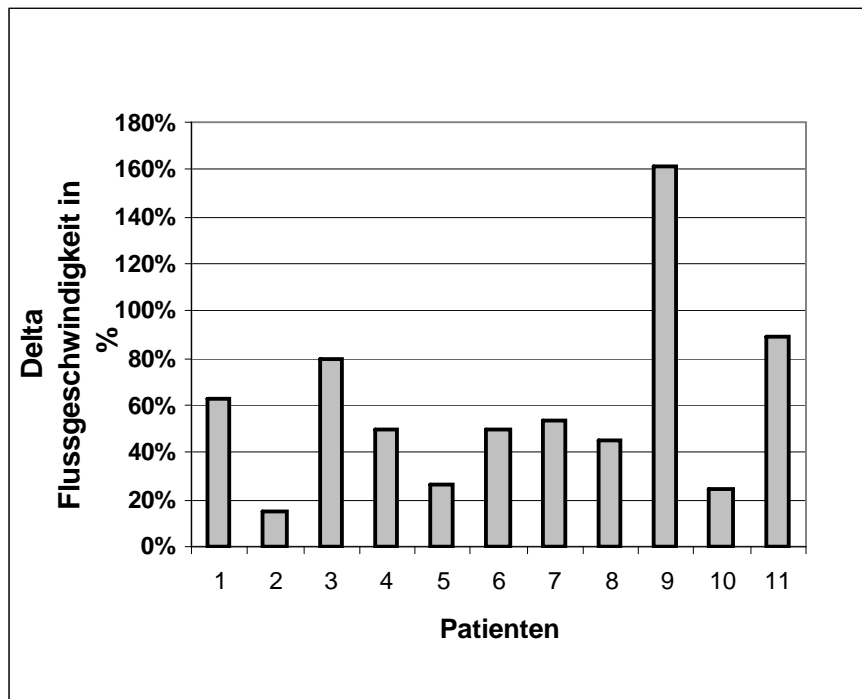


Diagramm 5: Die relativen prozentualen Änderungen der lokalen Blut-flussgeschwindigkeit unter selektiver Technik für die Patienten 1 bis 11.

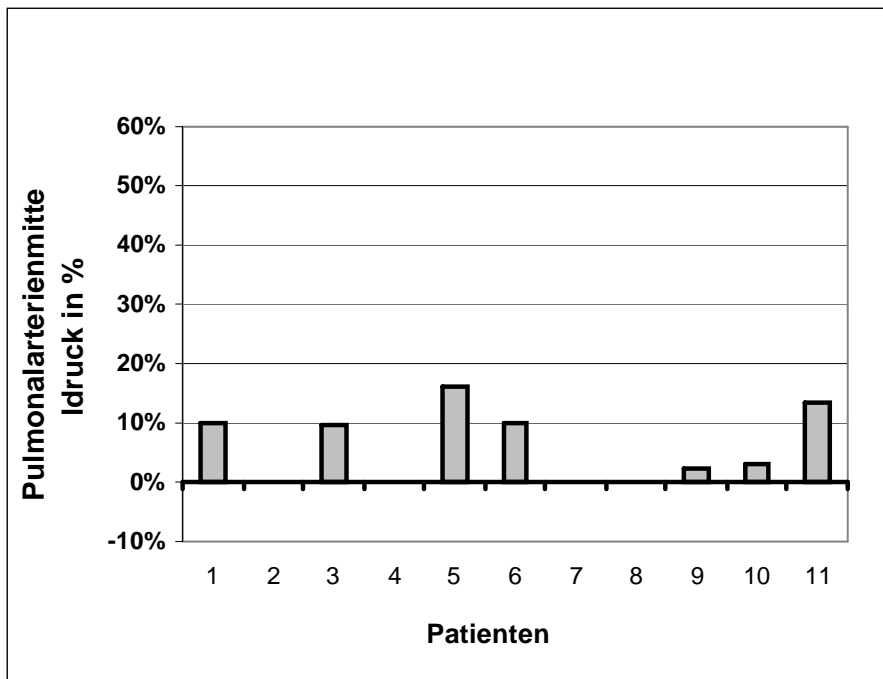


Diagramm 6: Die relative prozentuale Veränderung des Pulmonalarterien mitteldruckes unter selektiver Technik für die Patienten 1-11.

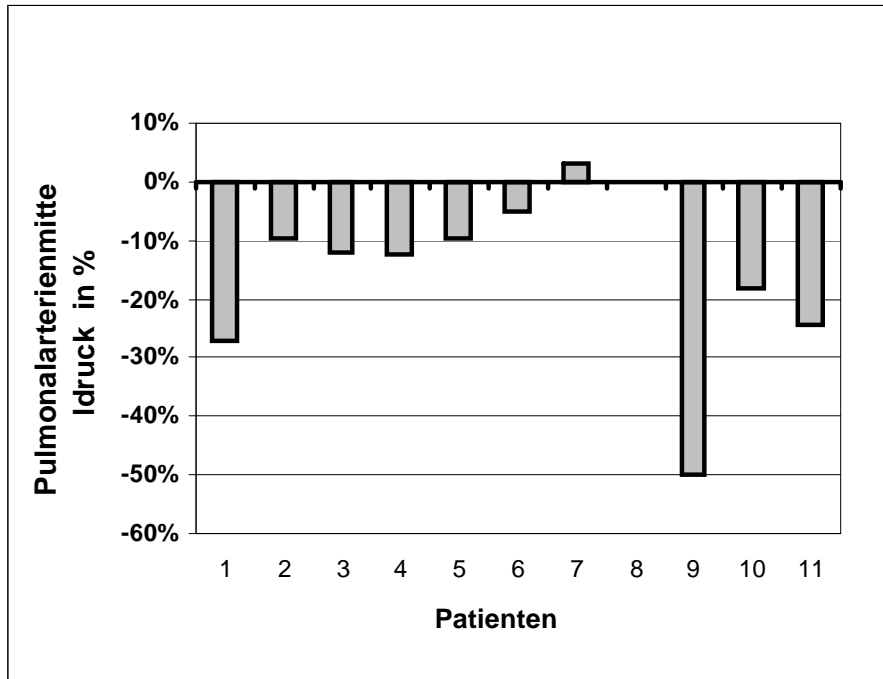


Diagramm 7: Die relative prozentuale Veränderung des Pulmonalarterienmitteldruckes unter inhalativer Testung für den Vergleich mit der selektiven Technik für die Patienten 1-11.

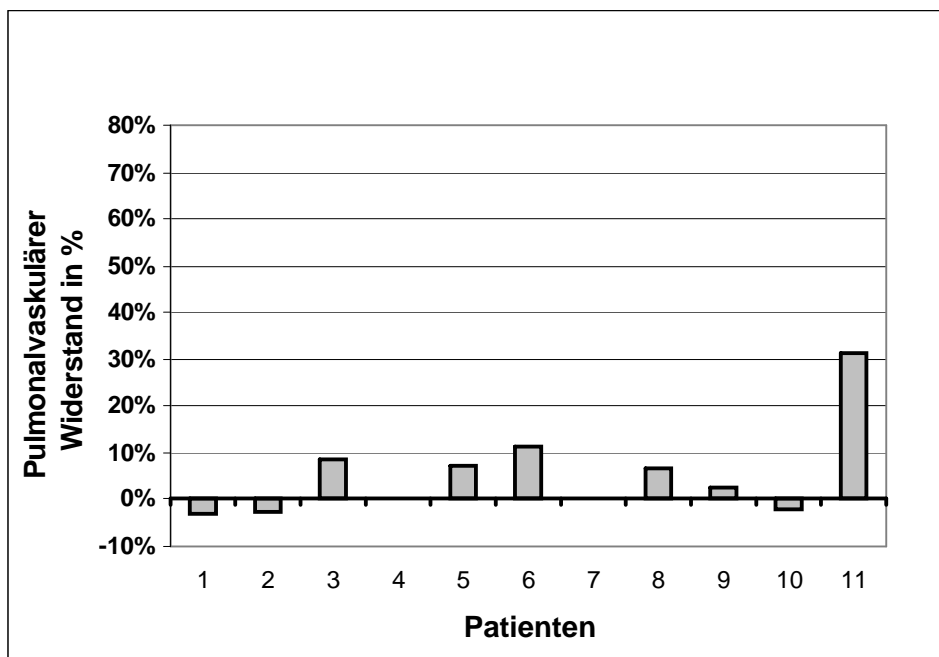


Diagramm 8: Die relative prozentuale Veränderung des pulmonalvaskulären Widerstandes unter selektiver Technik für die Patienten 1-11.

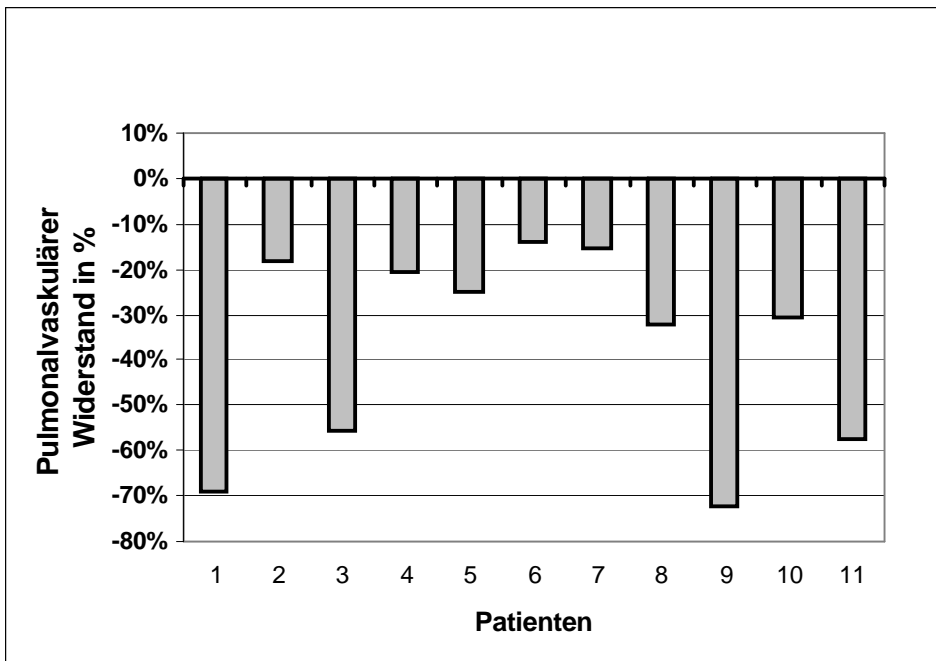


Diagramm 9: Die relative prozentuale Veränderung des pulmonalvaskulären Widerstandes unter inhalativer Testung für den Vergleich mit der selektiven Technik für Patienten 1-11.

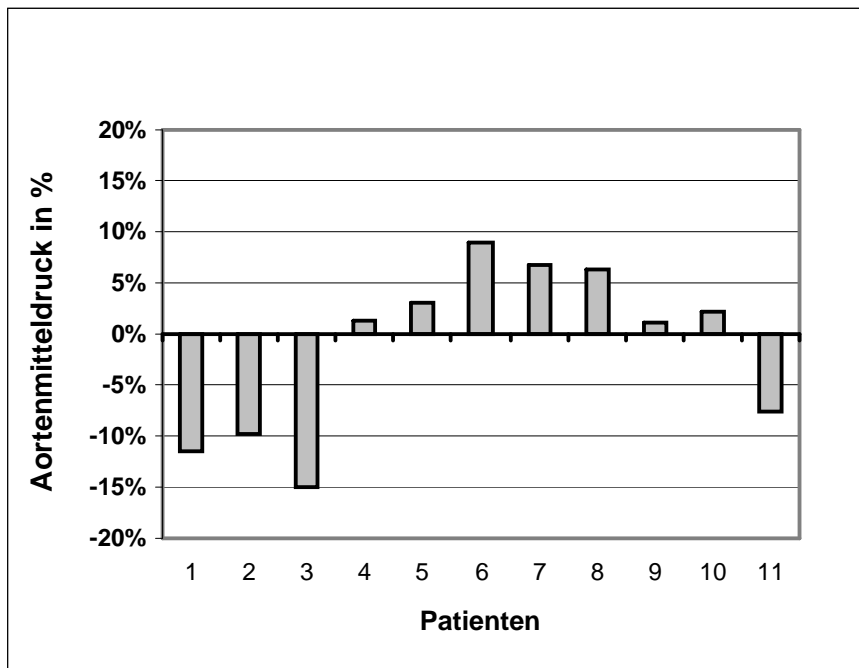


Diagramm 10: Die relative prozentuale Änderung des Aortenmitteldrucks unter selektiver Technik für die Patienten 1-11.

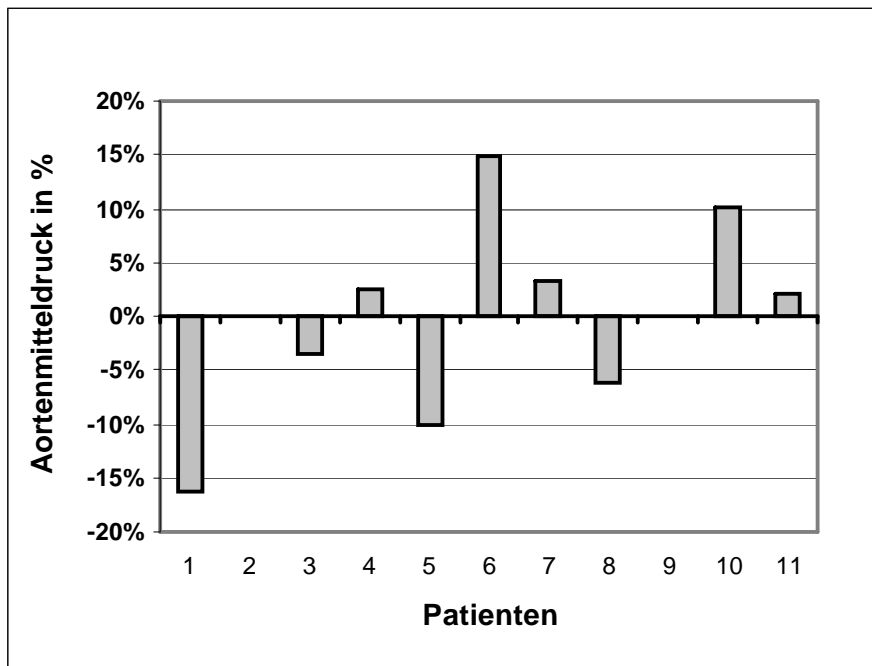


Diagramm 11: Die relative Änderung des Aortenmitteldruckes unter inhalativer Testung für den Vergleich mit der selektiven Technik für die Patienten 1-11.

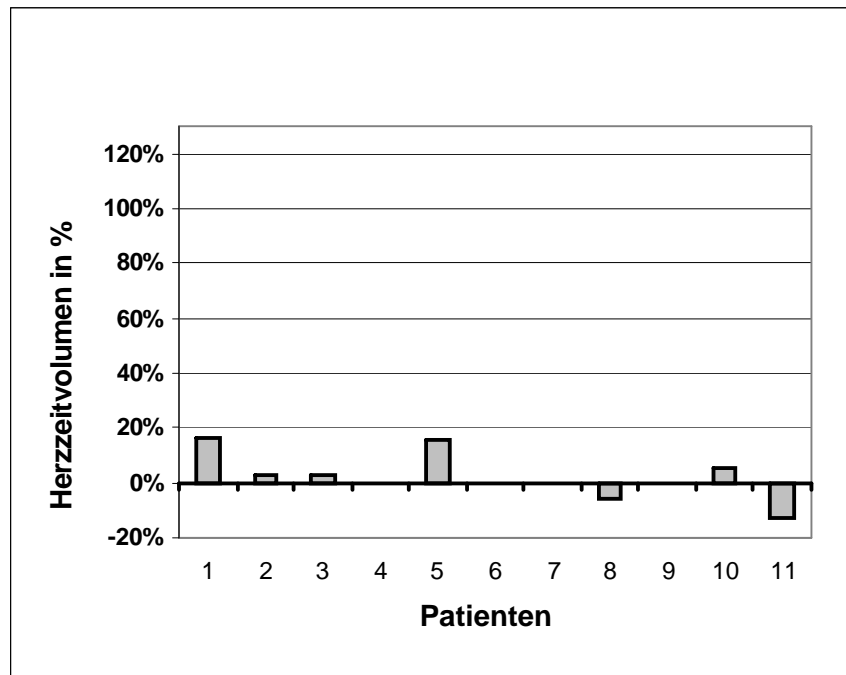


Diagramm 12: Die relative prozentuale Änderung des Herzeitvolumens unter selektiver Technik für die Patienten 1-11.

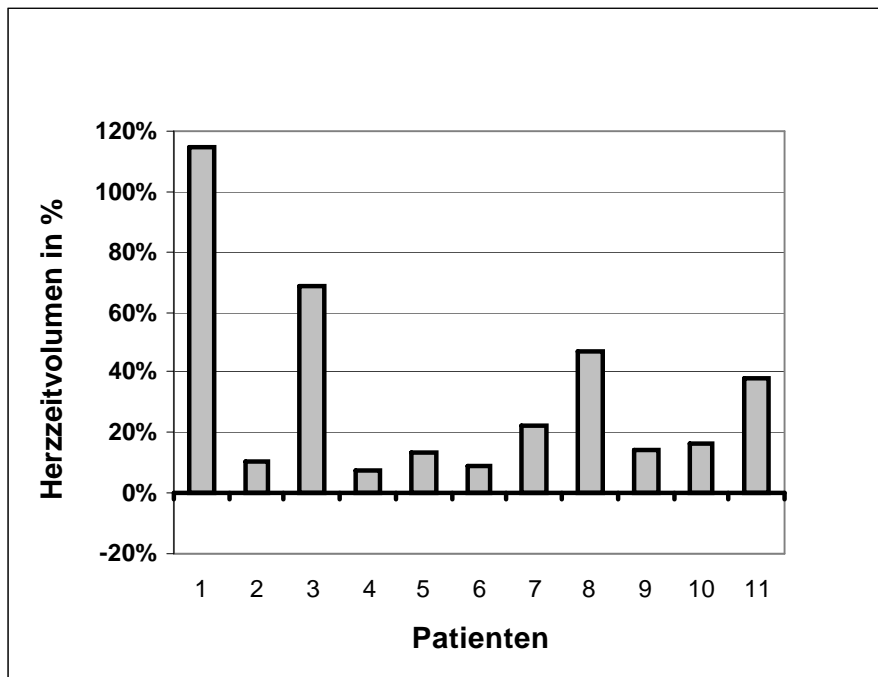


Diagramm 13: Die relative prozentuale Änderung des Herzeitvolumens unter inhalativer Testung für den Vergleich mit der selektiven Methode für die Patienten 1-11.

4. Diskussion

4.1 Stellenwert der selektiven Methode innerhalb der bisher verwendeten Testmöglichkeiten

Die PPH stellt trotz deutlicher Therapiefortschritte weiterhin eine Erkrankung mit sehr ernster Prognose dar. Innerhalb der Therapieoptionen wird der Beeinflussung der Vasodilatation eine zentrale Rolle beigemessen.

Im Hinblick auf die Entwicklung der Testmöglichkeiten der Vasodilatationsreserve wurde das Hauptaugenmerk auf eine verbesserte pulmonale Selektivität sowohl der Substanzen, als auch der Applikationsformen gerichtet.

Mit der inhalativen Technik ist ein Fortschritt hinsichtlich einer verbesserten Selektivität der Applikationstechnik erreicht worden, weshalb diese auch als „semiselektive“ Methode bezeichnet werden kann. Mit NO (Stickstoffmonoxid) wurde zusätzlich eine Substanz gefunden, die nach Inhalation und Diffusion in die Pulmonalgefäße, intravasal rasch an Hämoglobin gebunden und somit inaktiviert wird, was systemische Nebenwirkungen begrenzt werden (53).

Eine rein pulmonalselektive Substanz ist bisher nicht verfügbar. Somit stellt die hier vorgestellte Methode einen weiteren Schritt in Richtung einer zunehmenden Selektivität, basierend auf einer besonderen Applikationstechnik, dar.

Die hier verwendete Methode, der selektiven Applikation in eine pulmonale Segmentarterie zur Beurteilung der Vasodilatationsreserve ist sowohl an gesunden Probanden als auch bei einigen Erkrankungen bereits durchgeführt worden (26, 30, 77, 78).

Cooper et al. demonstrierten an gesunden Probanden die Acetylcholin vermittelte Vasodilatation in Abhängigkeit von NO. Sie nutzten dabei N^G-Monomethyl-L-arginine als Hemmstoff der endothelialen NO-Produktion. Der pulmonale gefäßarterielle Basaltonus, so zeigte sich, ist hauptsächlich abhängig von der endothelialen Produktion von NO. Er kann zusätzlich rezeptorvermittelt stimuliert und mit Acetylcholin getestet werden und führt so zu einer weiteren Vasodilatation (26).

Wensel et al. untersuchten mit dieser Technik Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge Herzinsuffizienz. Verglichen wurden die endothelabhängige rezeptorvermittelte vasodilatative Antwort auf Acetylcholin und die endothelunabhängige Vasodilatation infolge Natrium –Nitroprussid. Acetylcholin erzeugte eine deutliche

Vasodilatation in Abhängigkeit vom vasokonstriktorischem Gefäßtonus. Mit Natrium-Nitroprussid konnte eine vergleichbare Reaktion produziert werden (30).

Celemajer et al. untersuchten die Reagibilität von pulmonalen Endothel- und glatten Muskelzellen bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern sowohl mit als auch ohne Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik und bei einer Kontrollgruppe.

Die Blutflussgeschwindigkeiten in der untersuchten Segmentarterie wurde unter Applikation von Acetylcholin und Nitroprussid bestimmt. Den größten Blutflussanstieg zeigte die Kontrollgruppe. Deutlich geringere Werte zeigten die Probanden mit erhöhtem pulmonalem Blutfluss, aber ohne pulmonalvaskuläre Erkrankung (PVD).

Den geringsten Flussanstieg zeigten die Patienten mit manifester pulmonalvaskulärer Erkrankung. Diskutiert wird in dieser Studie, ob es sich bei der endothelialen Dysfunktion der Patienten mit kongenitalen Herzfehlern, aber ohne manifeste PVD, um ein frühes Ereignis der Krankheitsentwicklung handelt (78).

Mit der selektiven Technik gelingt es, systemische Nebenwirkungen durch den starken Verdünnungseffekt zu minimieren, gleichzeitig aber hohe lokale Konzentrationen an Agens zu ermöglichen. Somit besteht mit dieser Methode erstmals die Möglichkeit, bei Patienten eine Vasodilatationsreserve zu ermitteln, bei denen in bisher verwendeten Testungen die systemischen Nebenwirkungen die Testgrenze festlegten. Weiterhin könnte diese Technik eine Richtung bei der Beantwortung einiger Fragen bezüglich des Krankheitsverlaufes vorgeben. Beispielsweise, ob die primäre pulmonale Hypertonie eine Reihe von Stadien durchläuft, welche sich anhand des Vasodilatationspotentials unterscheiden lassen und ob es eine Kopplung zwischen Vasodilatationsreserve und Krankheitsverlauf gibt.

Gaine und Rubin postulieren die Möglichkeit, dass die PPH als eine Erkrankung zu verstehen ist, die zu Beginn eine gute Vasodilatationsfähigkeit besitzt, im weiteren Verlauf aber zunehmend fixiert und somit keine Reaktionsfähigkeit gegenüber jeder möglichen vasodilatatorischen Substanz zeigt (15).

Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen die zeigen, dass es Patienten gibt, die von Anfang an keine Vasodilatationsreserven zeigen (54, 80).

Es ist nicht bekannt, ob eine vorhandene Vasodilatationsreserve ein frühes Stadium der PPH kennzeichnet, oder ob deren Vorhandensein eine Teilsumme der Erkrankung insgesamt darstellt (15).

Eine Altersabhängigkeit der Vasodilatationsreserve konnte festgestellt werden. Kinder zeigen im Gegensatz zu Erwachsenen eine reaktivere pulmonale Gefäßzirkulation mit der Möglichkeit einer größeren pulmonalvasodilatativen Antwort (88). Borges et al. untersuchten 51 Patienten mit intravaskulärem Ultraschall hinsichtlich morphologischer Veränderungen an den pulmonalen Segmentarterien und deren möglicher Zusammenhang mit der pulmonalvasodilatativen Antwort in dem nachgeschalteten Gefäßabschnitt, darunter 39 Patienten mit pulmonaler Hypertension und 12 Patienten mit normalem pulmonalarteriellen Druck. 35 der 39 Patienten mit pulmonaler Hypertension zeigten eine pathologische Verdickung der Intima und /oder eine Schädigung im Schichtaufbau. Trotzdem konnte kein Zusammenhang sowohl zwischen der Gefäßwanddicke und dem PAP als auch zwischen dem acetylcholinabhängigen Blutflussanstieg und den morphologischen Veränderungen der Gefäßwand festgestellt werden, also kein Zusammenhang zwischen Morphologie und Reaktivität (58).

Sollte die Bestimmung der Vasodilatationsfähigkeit in entscheidendem Maße von der Konzentration der vasodilatatorischen Substanz im Pulmonalkreislauf abhängen, gelänge mit der selektiven Technik eine genauere Bestimmung dieser Fähigkeit. Beginnend an dem Punkt, an dem bisher die Testung wegen starker systemischer Effekte abgebrochen werden musste, bis zum Einsetzen einer möglichen Vasodilatation. Das könnte Einblicke in den Krankheitsverlauf verschaffen und Fragen hinsichtlich der bereits oben erwähnten Kopplung mit der Vasodilatationsreserve beantworten. Weiterhin bestünde die Möglichkeit einer Hilfestellung bei der Präzisierung der Abschätzung einer Prognose. Wichtig wäre z. B. herauszufinden, ob es eine echte Grenze der Vasodilatationsfähigkeit gibt und damit reale Nonresponder. Darausfolgend müsste hinterfragt werden, inwieweit die Technik der bislang gebräuchlichen Testungen dazu in der Lage ist, genaue Aussagen über die Vasodilatationsfähigkeit zu machen.

Hoeper et al. untersuchten 24 Patienten mit PPH über 1 Jahr unter täglicher Inhalation von Iloprost (Prostazyklin –Analogon). 13 von 24 Patienten zeigten eine Langzeitreduktion des PVR präinhalativ von mindestens 20 %. Interessant bei dieser Untersuchung ist aber, dass 7 von 12 Patienten, die anfänglich in der akuten Testung

nur schwache Reaktionen im Sinne einer Abnahme des PVR von weniger als 20 % zeigten, langfristig dann jedoch deutliche Reduktionen des PVR vorweisen konnten. Um eine prädiktive Aussage bezüglich des Erfolges einer Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost zu machen, wurden der PVR nach akuter Testung in der Baseline mit dem präinhalativen Wert für den PVR nach 12 Monaten verglichen (56).

Eine weitere Studie untersuchte den Langzeiteffekt von hochdosiertem intravenösen Prostazyklin. 27 Patienten wurden über einen Zeitraum von $16,7 \pm 5,2$ Monaten mit intravenösem Prostazyklin behandelt. Am Beginn der Therapie stand eine akute Testung der Vasodilatationsreserve mit Adenosin. 7 von 8 Patienten, die unter akuter Testung nur eine minimale Senkung des PVR erreichten, zeigten nach der Langzeittherapie signifikante Reduktionen des PVR (72).

Untersuchungen müssten feststellen, ob es der selektiven Methode gelingt, dann solche Patienten von vornherein als Responder zu selektieren, die sich unter bisherigen Testmöglichkeiten erst im Langzeitversuch als solche zu erkennen gaben. Im Detail könnte eine solche Untersuchung so aussehen, dass eine Patientengruppe zu Beginn der inhalativen (oder auch systemischen) Therapie sowohl inhalativ als auch selektiv getestet wird. Im Langzeitvergleich wäre dann festzustellen, ob die durch die selektive Testung ermittelten zusätzlichen Responder auch langfristig von einer inhalativen Therapie profitieren können. So können nicht nur die akuten vasodilatativen Effekte bestimmt, sondern es könnte möglicherweise gelingen, Langzeiteffekte im Sinne eines vaskulären „Remodellings“ mit der selektiven Methode prädiktiv zu erfassen. Hier ist es durchaus denkbar, dass mit der Technik der selektiven Applikation in eine pulmonale Segmentarterie, eine sensiblere Methode zur Testung dieser Reserven, mit möglichen Konsequenzen hinsichtlich einer Therapieoptimierung zur Verfügung steht, abgeleitet aus den genaueren Informationen über die Vasodilatationsfähigkeit und dem klinischen Schweregrad der Erkrankung, vor allem für Erkrankte mit geringeren Schweregraden der PPH.

Bisher ist es allgemein üblich auch Patienten die in der akuten Testung keine Vasodilatationsfähigkeit zeigen, trotzdem wie Responder zu therapieren, nicht zuletzt deswegen, weil einige Patienten langfristig aufgrund von „Remodelling“ Effekten des Prostazyklins doch noch von der Behandlung profitieren (56, 72). Dennoch wäre gerade für Patienten mit leichteren Schweregraden der PPH (NYHA II) im Hinblick

auf zukünftige neue Therapieoptionen, wie beispielsweise die orale Prostaglandintherapie (91), aufgrund der genaueren Bestimmung des Vasodilatationspotentials eine Therapieoptimierung denkbar. Insbesondere bei Patienten dieser Gruppe, die bei bisher üblichen Testmethoden keine ausreichende Vasodilatationsreserve zeigten.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse konnten für die selektive Testung bei 10 von 11 Patienten deutliche Verbesserungen der Blutflussgeschwindigkeit $>20\%$ zeigen. 6 von 11 Patienten erreichten Steigerungen von $\geq 50\%$. Im Gegensatz dazu erzielte dieselbe Patientengruppe unter inhalativer Testung in nur 3 von 11 Fällen eine vergleichbare Reaktion auf die Vasodilantien (Senkung des PVR und des PAP $> 20\%$) . Das heißt, in 7 Fällen gelang es der inhalativen Methode nicht, ausreichende Vasodilatationsreserven aufzudecken und somit vorhandene Responder zu ermitteln. Aus der Gesamtgruppe von 74 Patienten, die inhalativ getestet wurden, erwiesen sich 10 als Responder.

Weitere 31 Patienten reagierten ausschließlich über den PVR und können als Resistance-Responder bezeichnet werden. In der Untergruppe von 28 Patienten, die systemisch getestet wurden, waren 4 Responder und 16 Resistance-Responder. Diese Verteilung in Bezug auf den Responder / Nonresponder –Status weicht etwas von der in anderen Studien ab. Das hängt mit großer Wahrscheinlichkeit damit zusammen, dass in anderen Untersuchungen zum Teil andere Kriterien bezüglich der Responder-Definition gelten.

So werden neben den in dieser Untersuchung verwendeten $\geq 20\%$ für PAP und PVR, auch eine alleinige 20% ige Abnahme von PAP oder PVR akzeptiert. In wiederum anderen Untersuchungen wird sowohl eine Senkung des PAP $\geq 20\%$ als auch ein gesteigener oder unveränderter Cardiac Index gefordert. Zusätzlich soll das Verhältnis von PVR und SVR abnehmen oder unverändert bleiben. Andere fordern als Kriterien eine mindestens 20% ige Abnahme des PAP und ein Gleichbleiben oder ein Abfall des PVR . Bei anderen gilt eine alleinige Abnahme des PVR $>30\%$ als ausreichendes Kriterium (20, 31, 54, 55, 81).

Barst et al. konnten eine Altersabhängigkeit der Vasodilatationsreserve feststellen. sie untersuchten 77 Kinder im Alter von 7-13 Jahren. Die Ergebnisse zeigten, je jünger ein Kind zum Zeitpunkt der Testung war, desto größer die Wahrscheinlichkeit eine akzeptable Vasodilatation zu erreichen (31).

Die Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik sollten idealerweise nur minimal sein. Für den Aortenmitteldruck gelang das im Einzelfall aber nur begrenzt. Die daraus resultierende Beeinflussung der pulmonalen Flussgeschwindigkeit durch die systemische Hämodynamik im Sinne eines Reflexanstieg des Herzminutenvolumens durch systemische Hypotension, wurde korrigiert, durch das Herausfiltern von Flusswerten bei denen das HZV einen prozentualen Anstieg von $\geq 20\%$ durchmachte. Die Patienten 1-3 zeigten größere Abnahmen des Aortenmitteldruckes. Mögliche Zusammenhänge mit der Substanz sind hier denkbar, da diese 3 Patienten im Gegensatz zu den weiteren 6 Patienten mit PGE₁ getestet wurden. Patient 1 zeigt im Vergleich aber auch größere Abnahmen des MAP unter inhalativer Testung. Für die anderen 2 Patienten kann das aber nicht beschrieben werden.

Beim Gesamtvergleich der inhalativen mit der systemischen Testung lässt sich sowohl die bessere Selektivität der inhalativen Methode als auch die stärkeren systemischen Wirkungen der globalen im Vergleich dazu ablesen. Während die mittlere prozentuale Abnahme des Pulmonalarteriendruckes bei der inhalativen Testung 10 % betrug, blieb der MAP unverändert (-1,1%). Im Gegensatz dazu zeigte die systemische Testung nahezu gleichhohe Abnahmen für den mittleren Pulmonalarterien- und Aortendruck (Diagramm 3 und 4).

Die Erhöhung des Herzzeitvolumens um 34% unter systemischer Testung resultiert zu großen Teilen sicher aus einer Reflexantwort des HZV gegenüber dem sinkenden mittleren Aortendruck.

4.2 Methodenkritik

Zur Vergleichbarkeit der Effekte von intravenösem Prostazyklin und Acetylcholin untersuchten Palevsky et al. 23 Patienten mit PPH. 7 von 23 Patienten, die mit Prostazyklin behandelt wurden, konnten nach den dabei verwendeten Kriterien einer Abnahme des PVR $\geq 30\%$, als Responder eingestuft werden. Im Vergleich dazu waren es unter Acetylcholin 5 von 23 Patienten, die alle 5 auch Responder gegenüber Prostazyklin waren. Die ausgewerteten Höchstdosierungen lagen bei 12 ng / kg /min für Prostazyklin und 10mg /min für Acetylcholin. Im Fall von Ach zeigte sich, dass diese Konzentration möglicherweise submaximal war.

Nur 4 mit Prostazyklin getestete Patienten tolerierten die im Protokoll vorgesehene Höchstdosis. Im Fall von Acetylcholin waren es 18 Patienten, so dass die Untersucher die Möglichkeit einer weiteren Vasodilatation bei Steigerung der Dosis annahmen (81). Für die vorliegende Untersuchung wurden ähnliche vasodilatatorische Effekte, trotz unterschiedlicher Wirkungsweise angenommen.

Im Gegensatz zu Cooper et al. (26) und Celermajer et al. (78), die die Angiographie zur Bestimmung des Gefäßdiameters nutzten, wurde bei den in dieser Arbeit aufgeführten Werten für die Gefäßdiameterbestimmung intravasaler Ultraschall verwendet. Das verhindert einerseits mögliche Wechselwirkungen des Endothels mit dem Kontrastmittel, andererseits ermöglicht diese Methode eine genauere Bestimmung des Diameters.

Celermajer et al. konnten bezüglich des Kontrastmittels einen reversiblen Flussanstieg feststellen, der sich innerhalb von 60 Sekunden zu Baseline-Werten zurückbildete (78).

Selbst kleine Fehler in der Bestimmung des Gefäßdiameters von nur etwa 0.010“ bezogen auf einen Hohlraum von 3mm, würde einen Fehler von fast 20 % verursachen (Cardiometrics Inc.).

Zur präzisen Einschätzung der Änderungen der lokalen Blutflussgeschwindigkeit wurden Flusswerte bei der das Herzzeitvolumen über $\geq 20\%$ anstieg eliminiert und der Flusswert der nächstniedrigeren Dosisstufe verwendet.

Theoretisch erfordert die genaue Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit, dass der Dopplerflussmessdraht genau in der Mitte des Gefäßes positioniert wird. Abgesehen von einer präzisen Handhabung wurden aufeinanderfolgend 10 Flusswerte ermittelt und dann ein Mittelwert gebildet.

Ein möglicher Fehler bei der Bestimmung der Flussgeschwindigkeit durch das verwendete System, kann durch die im Messsystem vorgegebene Schallgeschwindigkeit des Blutes von 1,570 m/s ausgehen. Dieser Parameter ist durch unterschiedliche Blutzusammensetzung und Temperatur einer gewissen Variation unterworfen, die etwa mit +/- 2% angegeben wird. Weiterhin können Veränderungen des Doppleröffnungswinkels bei einem Gefäß von 3 mm Durchmesser einen 2%igen Fehler verursachen. Bei einem 7mm Gefäß kann der Fehler bis zu 20 % betragen (Cardiometrics Inc.).

Bei den in dieser Untersuchung vorliegenden Messungen werden relative Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit erfasst, so dass diese Einflüsse nur minimal und zu vernachlässigen sind.

5. Zusammenfassung

Die Testung der pulmonalen Vasodilatationsreserve spielt eine zentrale Rolle im Hinblick auf die Therapie der primären pulmonalen Hypertonie.

Im Vordergrund steht dabei die Einschätzung, ob es sich um eine Vasokonstriktion oder um „fixierte“ pulmonalvaskuläre Veränderungen handelt. Des Weiteren erlaubt sie eine Abschätzung der Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die hämodynamische Sicherung der Differentialindikation der chronischen Vasodilatationstherapie (53).

Die intravenösen und teilweise auch die inhalativen Testmöglichkeiten zwingen bei systemischen Nebenwirkungen während der Steigerung der Dosis zum Abbruch der Testungen, in einigen Fällen noch bevor sich ausreichende pulmonale vasodilatative Effekte einstellen.

Die in dieser Arbeit genutzte Methode der selektiven Applikationstechnik erlaubt maximale Konzentrationen an vasodilatatorischen Substanzen in einer pulmonalen Segmentarterie.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das Gefäßendothel über eine bedeutende stimulierbare Vasodilatationsreserve verfügt, die mit den bisher üblichen Testverfahren nicht aufgedeckt werden konnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Konietzko, N.; Wendel, H. ; Wiesner B. ; und Mitarbeiter :
Erkrankungen der Lunge, 1. Auflage .
Verlag Walter de Gruyter. Berlin 1999.
2. Rubin, J. : Primary pulmonary hypertension
N Engl J Med 1997; 336(2) 111-117.
3. Edwards BS; Weir EK; Edwards WD; Ludwig J; Dykoski RK;
Edwards JE.
Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphological and clinical features.
J Am Coll Cardiol 1987; 10: 1233-8.
4. Peacock, AJ:
Primary pulmonary hypertension.
Thorax 1999; 54:1107-1118.
5. Rich S, ed. Primary Pulmonary Hypertension.Executive summary from the World
Symposium.Primary Pulmonary Hypertension.
World Health Organisation, 1998.
6. Romberg E.
Ueber sklerose der Lungenarterie.
Dtsch Archiv Klin Med 1891; 48: 197-206.
7. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ.
Primary pulmonary hypertension: clinical and haemodynamic study.
Am J Med 1951; 11:686-705.
8. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al.
Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension.
N Engl J Med 1996;335: 609-16.

9. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR, et al.

Primary pulmonary hypertension.

Chest 1993; 104: 236-50.

10. Oakley C.

Primary pulmonary hypertension: case series from United Kingdom.

Chest 1994;105(suppl):29S-32S.

11. Brenot F.

Primary pulmonary hypertension: case series from France.

Chest 1994; 105 (suppl):33S-36S.

12. Lilienfeld DE, Rubin LJ.

Mortality from Primary pulmonary Hypertension in the United States, 1979-1996.

Chest 2000; 117:796-800.

13. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM; et al.

Primary Pulmonary Hypertension: a national prospective study.

Am Intern Med. 1987; 107: 216-23.

14. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.

A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.

N Engl J Med 1996; 334:296-301.

15. Gaine SP, Rubin LJ

Primary pulmonary hypertension.

Lancet 1998; 352: 719-25.

16. Lloyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA 3rd, Newman JH.
Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial Primary pulmonary hypertension.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 93-97.
17. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, et al.
Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to Chromosome 2q 31-32.
Circulation 1997; 95:2603-6.
18. Lloyd JE, Newman JH, Lane J, et al.
Progress in a gene search for familial primary pulmonary hypertension by an international consortium.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: A 593.
19. Davies PF, Tripathi S.
Mechanical stress mechanisms and the cell.
Circ Res. 1993; 72: 239-245.
20. Rich S, Kaufmann E, Levy PS.
The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.
N Engl J Med 1992; 327: 76-81.
21. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ.
Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary Hypertension.
N Engl J Med. 1993; 328: 1732-1739.
22. Yuan X-J, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ.
Dysfunctional Voltage-Gated K⁺-Channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension.
Circulation. 1998; 98: 1400-1406.

23. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE.
An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin Metabolites in pulmonary hypertension.
N Engl J Med. 1992; 327:70-75.
24. Mikhail G, Chester AH, Gibbs SR, Borland JAA, Banner NR, Yacoub MH.
Role of vasoactive mediators in primary pulmonary and secondary hypertension.
Am J of Cardiology 1998; 82:254-255.
25. Stewart DJ.
Endothelial dysfunction in pulmonary vascular disorders.
Drug Research 1994; 44:451-454.
26. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz P, Selwyn AP.
Role of Nitric Oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans.
Circulation 1996; 93: 266-271.
27. Yuder RM, Flook BE, Voelkel NF.
Increased gene expression for VEGF receptors KDR/flk and flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia.
J Clin Invest 1995; 95:1798-1807.
28. Faller DV.
Endothelial cell responses to hypoxic stress.
Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26:74-84.

29. Peacock AJ, Dawes KE, Shock E, Gray AJ, Reeves JT, Laurent GJ.
Endothelin-1 and endothelin-3 induce Chemotaxis and replikation of pulmonary artery fibroblasts.
Am J Resp Cell Mol Biol 1992; 7:492-499.
30. Wensel R, Opitz CF, Kleber FX.
Acetylcholine but not sodium nitroprusside exerts vasodilation in pulmonary hypertension secondary to chronic congestive heart failure.
J Heart Lung Transplant 1999; 18:877- 883.
31. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP.
Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children.
Circulation 1999; 99: 1197-1208.
32. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L.
Anorexigans and pulmonary hypertension in the United States Results from the surveillance of north american pulmonary Hypertension.
Chest 2000; 117: 870-874.
33. Gomez-Sanchez MA, Saenz de la Calzada C, Gomez-Pajuel C, Martinez- Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN.
Clinical and pathologic manifestations of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome.
J Am Coll Cardiol,1991;18(6):1539-1545.
34. Mestre de Juan MJ,Martinez-Tello FJ,Gomez-Pajuelo C, Saenz de la Calzada C, Moya Mur JL, Tascon Perez JC, Lombera Romero F,Gomez-Sanchez MA.
Severe pulmonary arterial hypertension due to toxic oil Syndrome: a new cause of plexogenic arteriopathy.
Cor Vasa 1990; 32 (3):218-224.
35. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA.

Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy.

Am Rev Respir Dis 1992; 145(5):1196-1200.

36. Her´ve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L.

Increased plasma levels of serotonin in primary pulmonary Hypertension.

Am J Med 1995; 99(3): 249-254.

37. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufmann L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S.

Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension.

Circulation 1990; 82(3): 841-847.

38. Ranjan V, Diamond SL.

Fluid shear stress induces synthesis and nuclear localization of c-fos in cultured human endothelial cells.

Biophys Res Commun 1993; 196: 79-84.

39. Malek AM, Gibbons GH, Dzau VJ, Izumo S.

Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblasts growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium.

J Clin Invest 1993; 92:2013-2021.

40. Karmochkine M, Cacoub P, Dorent R, Laroche P, Nataf P, Piette JC, Boffa MC, Gandjbakhch I.

High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension.

J Rheumatol 1996; 23(2): 286-290.

41. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkl NF, Tuder RM.

Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not in secondary pulmonary hypertension.

J Clin Invest 1998; 101(5): 927-934.

42. Villanueva ME, Zaher FM, Svinarich DM, Konduri GG.

Decreased gene expression of endothelial nitric oxid synthase in newborns with persistent pulmonary hypertension.

Pedriatr Res 1998; 44(3): 338-343.

43. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL.

Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells.

Proc Soc Exp Biol Med 1992; 199(2):165-170.

44. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, Comhair SA, Laskowski D, Oppedisano R, Thomassen MJ, Erzurum SC.

Biochemical reactions products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension.

Am J Respir Crit Care Med 1998; 158 (3): 917-923.

45. Clapham DE.

Calcium signaling.

Cell.1995; 80:259-268.

46. Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM, Baumann MH.

Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter Substrates. Implications for primary pulmonary hypertension.

Circulation 1999;100(8): 869-875.

47. Yakel DL Jr., Eisenberg MJ.

Pulmonary artery hypertension in chronic intravenous cocaine users.

Am Heart J 1995; 130(2): 398-399.

48. Robalino BD, Moodie DS.

Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations.

J Am Coll Cardiol 1991; 17 (2) 492-498.

49. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emile D.

Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension.

Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(5): 1628-1631.

50. Collados MT, Sandoval J, L'opez S, Mass'ó FA, P'aez A, Borbolla JR, Montano LF.

Characterization of von Willebrand factor in primary pulmonary hypertension.

Heart Vessels 1999; 14(5):246-252.

51. Janakidevi K, Fisher MA, Del Vecchio PJ, Tirupathi C, Figge J, Malik AB.

Endothelin-1 stimulates synthesis and proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells.

Am J Physiol 1992; 263 (6 Pt 1) : C 1295-1301.

52. Wright L, Yuder RM.

5-Lipoxygenase and 5-Lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension.

Am J Resp Crit Care Med 1998; 157: 219-229.

53. Kneussl MP, Lang IM, Brenot FP.

Medical management of primary pulmonary hypertension.

Eur Respir J 1996; 9: 2401-2409.

54. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Travella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G.
Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium- channel blockers in primary pulmonary hypertension.
Eur Respir J 1998; 12: 265-270.
55. Jolliet P, Bulpa P, Thorens J-B, Ritz M, Chevrolet J-C.
Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe Precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange.
Thorax 1997; 52: 369-372.
56. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H.
Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerolized iloprost, a prostacyclin analogue.
N Engl J Med 2000; 342(25):1866-1870.
57. Ziesche R, Petkov V, Wittmann K, Kopatschka J, Stiebellehner L, Schenk P, Germann P, Röder G, Ullrich R, Block LH.
Treatment with eprostenoil reverts nitric oxide non-responsiveness in patients with primary pulmonary hypertension.
Heart 200; 83: 406-409.
58. Borges AC, Wensel R, Opitz CF, Bauer U, Baumann G, Kleber FX.
Relationship between haemodynamics and morphology in pulmonary hypertension. A quantitative intravascular ultrasound study.
Eur Heart J 1997;18(12): 1988-1994.
59. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S.
Comparative acute effects of adenosin and prostacyclin in primary pulmonary hypertension.
Chest 1995; 107(1): 54-57.

60. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT et al.
Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.

Ann Intern Med 1991; 115(5):343-349.

61. Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC, Gal J, Petty TL.
Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine.

Chest 1993; 104: 614-616.

62. Bax WA, Aghai Z, van Tricht CL, Wassenaar C, Saxena PR.
Different endothelin receptors involved in endothelin-1 and sarafotoxin S6B-induced contractions of the human isolated coronary artery.

Br J Pharmacol 1994; 113(4): 1471-1479.

63. Okazaki T, Sharma HS, McCune SK, Tibboel D.
Pulmonary vascular balance in congenital diaphragmatic hernia: enhanced Endothelin-1 gene expression as a possible cause of pulmonary vasoconstriction.

J Pediatr Surg 1998; 33(1):81-84.

64. Berridge MJ.
Calcium signaling and cell proliferation.

Bioessays.1995; 17: 491-500.

65. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, Buskila D, Dutz JP, Khonstanteen I, Piper S, Ramsden M, Rosenbach TO, Sukenik S, Wilkinson S, Keystone EC.

Mortality in systemic sclerosis (scleroderma).

Q J Med. 1992; 82: 139-148.

66. Haworth SG.

Primary pulmonary hypertension in childhood.

Arch Dis Child 1998; 79(5): 452-455.

67. Uhlig S, von Bethmann AN, Featherstone RL, Wendel A.

Pharmacologic characterization of endothelin receptor responses in their isolated perfused rat lung.

Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1449-1460.

68. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Verter J, Stoll BJ, Lemons JA, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes.

Pediatrics 2000; 105(1 Pt 1):14-20.

69. Spisni E, Bartolini G, Orlandi M, Belletti B, Santi S, Tomasi V.

Prostacyclin (PGI₂) synthase is a constitutively expressed enzyme in Human endothelial cells.

Exp Cell Res 1995; 219: 507-513.

70. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA.

Nitric Oxide: physiology, pathophysiology, pharmacology.

Pharmacol Rev 1991; 43: 109-142.

71. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, LeJemtel TH.

Impaired Acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive failure: role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors.

Circulation 1993; 88: 55-61.

72. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S.
Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension.
N Engl J Med 1998; 338: 273-277.
73. Wiebke JL, Montrose-Rafizadeh C, Zeitlin PL, Guggino WB.
Effect of hypoxia on endothelin-1 production by pulmonary vascular endothelial cells.
Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 1992; 1134: 105-111.
74. Li H, Chen SJ, Chen YF, Meng QC, Durand J, Oparil S, Elton TS.
Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia.
Appl Physiol 1994; 77: 1451-1459.
75. Igari H, Tatsumi K, Sugito , Kasahara Y, Saito M, Tani T, Kimura H, Kuriyama T.
Role of EDRF in pulmonary circulation during sustained hypoxia.
J cardiovasc Pharm 1998; 31: 299-305.
76. Hara S, Manishita R, Tone Y, Yokohama C, Inoue H, Kaneda Y, Ogihara T, Tanabe T.
Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells.
Biochem Biophys Res Commun 1995; 216(3): 862-867.
77. Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE.
Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics.
Circulation 1993; 87: 440-446.
78. Celermajer DS, Dollery C, Burch M, Deanfield JE.
Role of endothelium in the maintenance of low pulmonary vascular tone in normal children.
Circulation 1994; 89: 2041-2044.

79. Barst RJ.

Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension.

Pediatr Clin North Am 1999; 46: 331-345.

80. Palevsky HI, Long W, Crow J, Fishman AP.

Prostacyclin and Acetylcholin as screening agents for acute pulmonary vasodilator responsiveness in Primary pulmonary hypertension.

Circulation 1990; 82: 2018 –2026.

81. Abenhaim L, Humbert M.

Pulmonary hypertension related to drugs and toxins.

Curr Opin Cardiol 1999; 14(5): 437-441.

82. Williams LM, Fussell S, Veith RW, Nelson S, Mason CM.

Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation.

Chest 1996; 109(5): 1388-1391.

83. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, Azuno Y, Fujita N, Takeda K, Sato Y.

Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogenic bone marrow transplantation.

Transplantation 2000; 69(1): 177-179.

85. Ignarro LJ.

Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein.

Circ Res 1989; 65: 1-21.

86. Feddersen CO, Mathias MM, McMurtry IF, Voelkel NF.

Acetylcholine induces vasodilation and Prostacyclin synthesis in rat lung.

Prostaglandins 1986; 31: 973-987.

87. Olschewski H. , Seeger W.

Pulmonale Hypertonie

Uni-Med-Verlag 2000; 55.

88. Yamaki S, Wagenvoort CA.

Comparison of primary plexogenic arteriopathy in adults and children: a morphometric study in 40 patients.

Br Heart. 1985; 54:423-434.

89 . Wensel R, Opitz CF, Ewert R , Bruch L, Kleber FX.

Effects of Iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension.

Circulation 2000; 101: 2388-2392.

90. Wagenvoort CA.

Primary pulmonary hypertension: pathology

In: Peacock AJ, ed. pulmonary circulations handbook for clinicians. London.

Chapman Hall; 1996 : 325-328.

91. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsuo N.

Short –term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, Beraprost, primary and secondary pulmonary hypertension.

The Am J of Cardiology 1996; 78: 244-247.

92. Grüning E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Fischer C, Olschewski H , Kuecherer HF, Kübler W.

Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene.

Circulation 2000; 102: 1145-1150.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer, Dr. Christian Opitz, für die zuverlässige und konstruktive Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit bedanken.