

# Die pulmonale Hypertonie

## Eine seltene Krankheit ohne Therapieoptionen?

R. Speich

*Rare diseases would occur more often if they were considered more frequently*

(Anonymous)

### Diagnostische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (WHO, Evian 1998)

Anlässlich der ersten WHO-Konferenz über pulmonale Hypertonie 1973 erfolgte eine Einteilung aufgrund histologischer Kriterien in 1) «plexogene» pulmonale Arteriopathie (primäre pulmonale Hypertonie, PPH); 2) chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und 3) veno-okklusive Lungenkrankheit. In der Folge hat sich aber gezeigt, dass die histologischen Veränderungen nicht spezifisch sind, d.h., dass plexiforme Läsionen auch bei der thromboembolischen pulmonalen Hypertonie vorkommen, und dass umgekehrt throm-

botische Läsionen, wahrscheinlich im Sinne von In-situ-Thrombosierungen, auch bei der primären pulmonalen Hypertonie nachgewiesen werden können. Die neue diagnostische Klassifikation [1] basiert deshalb auf **klinischen Kriterien** (Tabelle 1).

### Epidemiologie der pulmonalen arteriellen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine eher seltene Krankheit. Die Erfahrung, dass die Diagnose häufig erst mit einer Latenz von mehreren Jahren gestellt wird, weist darauf hin, dass möglicherweise in vielen Fällen die Diagnose gar nie in Betracht gezogen wird. Die jährliche Inzidenz der PPH beträgt 1–2 Fälle pro 1 Million Einwohner [2, 3]. Das weibliche Geschlecht ist mit 1,7:1 häufiger betroffen, das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt etwa 40 Jahre, die Krankheit kann jedoch auch vor dem 20. und nach dem 60. Lebensjahr auftreten. In bis zu 6% der Fälle tritt die PPH familiär auf. Bis heute sind 94 Familien weltweit bekannt, die Vererbung ist autosomal dominant mit variabler Penetranz, das betroffene Gen wurde auf dem Chromosom 2q31–32 lokalisiert. Das Risiko einer Person, eine PPH zu entwickeln, beträgt beim Vorhandensein eines betroffenen Familienmitgliedes 0,6–1,2%. Über die Inzidenz der CTEPH gibt es keine Daten. Aufgrund von Arbeiten, die PatientInnen mit PPH und CTEPH miteinander vergleichen, und der Erfahrung aus dem klinischen Alltag ist aber anzunehmen, dass die CTEPH um etwa einen Drittel häufiger ist als die PPH [4].

Es gibt viele wichtige **Risikofaktoren** für die Entwicklung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (Tabelle 2). Obwohl das im Rahmen dieser Risikofaktoren auftretende Krankheitsbild klinisch mit demjenigen der PPH identisch ist, hat man sich aus semantischen Gründen darauf geeinigt, bei solchen Fällen von pulmonaler arterieller Hypertonie auf den Begriff «primär» künftig zu verzichten. Die wichtigsten

Medizinische Klinik A,  
Departement Innere Medizin,  
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Rudolf Speich  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich

E-mail: [klinspr@usz.unizh.ch](mailto:klinspr@usz.unizh.ch)

**Tabelle 1. Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach WHO [1].**

<b>1. Pulmonale arterielle Hypertonie</b>	1.1. Primäre pulmonale Hypertonie (PPH, sporadisch, familiär)
	1.2. Pulmonale arterielle Hypertonie bei Risikofaktoren
<b>2. Pulmonale venöse Hypertonie</b>	2.1. Linksseitige atriale oder ventrikuläre Herzkrankheit
	2.2. Linksseitige valvuläre Herzkrankheit
	2.3. Extrinsische Kompression der zentralen Pulmonalvenen (fibrosierende Mediastinitis, mediastinale Lymphadenopathie, Tumoren)
	2.4. Pulmonale veno-okklusive Lungenkrankheit
<b>3. Pulmonale Hypertonie im Rahmen von Lungenkrankheiten und/oder Hypoxämie</b>	3.1. Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
	3.2. Diffuse parenchymatöse Lungenkrankheiten
	3.3. Schlaf-assoziierte Krankheiten
	3.4. Zentrale alveoläre Hypoventilation
	3.5. Chronische Höhenexposition
	3.6. Neonatale Lungenkrankheiten
<b>4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>	
<b>5. Pulmonale Hypertonie infolge Lungengefässkrankheiten</b>	5.1. Entzündlich bedingt (Sarkoidose, Histiozytosis X, Schistosomiasis)
	5.2. Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie sind die HIV-Infektion mit einem 2500fachen relativen Risiko [5] sowie die Einnahme von Appetitzüglern mit einem 25fachen relativen Risiko [2].

## Diagnose der pulmonalen Hypertonie

Die Klinik der pulmonalen Hypertonie ist gekennzeichnet durch die **Trias** 1) Dyspnoe, 2) quasi-normales Thorax-Röntgenbild und 3) quasi-normale Lungenfunktion bzw. Blutgaswerte [3, 6]. Häufig klagten die PatientInnen über weitere unspezifische Beschwerden wie rasche Ermüdbarkeit, Thoraxschmerzen, Schwindel oder Synkopen. Nicht so selten klagten die PatientInnen über Husten oder Heiserkeit infolge Kompression des linken Nervus laryngeus recurrens durch die stark erweiterte Arteria pulmonalis (Ortner-Syndrom). Die

Anamnese hinsichtlich möglicher Risikofaktoren (Tabelle 2) muss sorgfältig erhoben werden. Wichtig ist die Tatsache, dass in weniger als der Hälfte der PatientInnen mit CTEPH in der Vorgeschichte Hinweise auf Thrombosen oder Lungenembolien eruierbar sind [7]. Gelegentlich sind bereits bei der ersten Präsentation die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz wie Hepatomegalie, Aszites, Ödeme und eine Halsvenenstauung mit sichtbarer Trikuspidalinsuffizienz (V-Welle) vorhanden. Parasternal links kann ein hebender rechter Ventrikel palpirt und ein lauter P2, gelegentlich sogar eine Pulmonalinsuffizienz auskultiert werden. Das Routinelabor umfasst neben Leberwerten (inklusive Bilirubin) ein TSH [8] und einen HIV-Test [5] sowie bei klinischem Verdacht eine Hepatitisserologie und entsprechende Autoantikörper.

Die pulmonale Hypertonie ist definiert durch eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (PAPm) >25 mm Hg (>30 mm Hg unter Belastung). Meistens erfolgt die Diagnose primär mittels **Dopplerechokardiographie**, in dem die Differenz zwischen rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) und rechtsatrialem Druck (RAP) mittels der Gleichung nach Bernoulli  $\Delta p = 4 \times v^2$  ( $v$  = maximale systolische Rückströmungsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe bei vorhandener Trikuspidalinsuffizienz). Ein RVSP von >30 mm Hg über RAP entspricht einer pulmonalen Hypertonie (zuzüglich angenommener RAP von 10 mm Hg ergibt einen pulmonal-arteriellen systolischen Druck von >40 mm Hg). Gleichzeitig können mittels der Echokardiographie linksventrikuläre Funktionsstörungen oder Herzvitien erkannt werden.

Anschliessend werden anhand von Lungenfunktion und Blutgasanalyse relevante obstruktive bzw. restriktive Lungenerkrankungen ausgeschlossen. Eine diskrete restriktive Ventilationsstörung kann bei pulmonaler Hypertonie vorkommen, oft besteht auch eine leichte Hypoxämie. Die Veränderungen sind im Vergleich zum Ausmass der pulmonalen arteriellen Hypertonie jedoch disproportional gering. Die CO-Diffusion ist aufgrund der Reduktion des Lungenkapillarbettes oft deutlich vermindert.

Radiologisch sind bei genauer Beurteilung in über 90% der PatientInnen die typischen Zeichen der pulmonalen Hypertonie im Sinne eines erweiterten Pulmonalissegments und einer Verbreiterung der deszendierenden rechten Pulmonalarterie nachweisbar (Abbildung 1, Tabelle 3). Das Lungenparenchym ist normal, und die peripheren Gefässe sind oft rarefiziert. Das EKG ist nur in etwa zwei Dritteln der PatientInnen pathologisch. Das Vorliegen eines Rechtslagetyps, ein SIQIII, ein qR in V1 und ein rS in V5–6, eine nach links verscho-

**Tabelle 2. Risikofaktoren für eine pulmonale arterielle Hypertonie [1].**

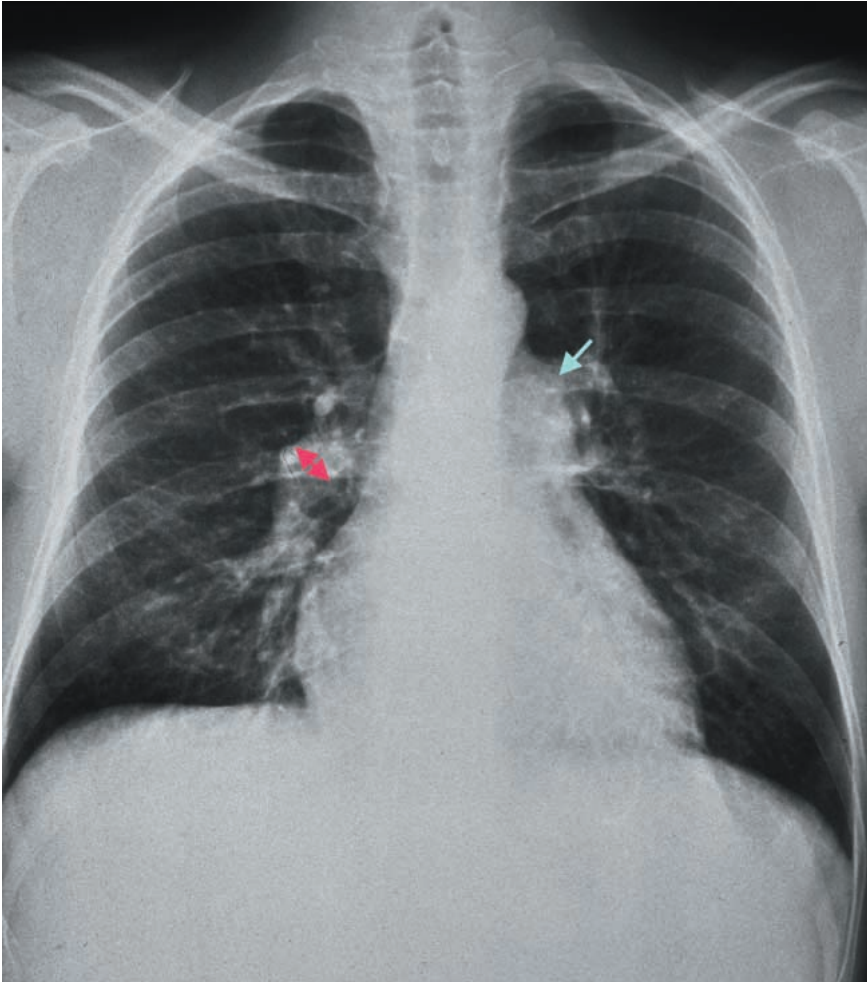
<b>Gesicherte Risikofaktoren für eine pulmonal-arterielle Hypertonie</b>	Weibliches Geschlecht Appetitzügler (Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin) HIV-Infektion
<b>Sehr wahrscheinliche Risikofaktoren</b>	Portale Hypertonie bei Leberzirrhose Kollagen-vaskuläre Krankheiten Kongenitaler Links-Rechts-Shunt Amphetamin, L-Tryptophan
<b>Mögliche Risikofaktoren</b>	Schilddrüsenerkrankungen Schwangerschaft Systemische Hypertonie Chemotherapeutika Meta-Amphetamin Kokain
<b>Assoziation mit pulmonaler arterieller Hypertonie unwahrscheinlich</b>	Adipositas Antidepressiva Orale Kontrazeptiva Östrogen Therapie Rauchen

**Tabelle 3. Diagnostische Bedeutung des Durchmessers der rechten deszendierenden Pulmonalarterie im konventionellen Thorax-Röntgenbild [13].**

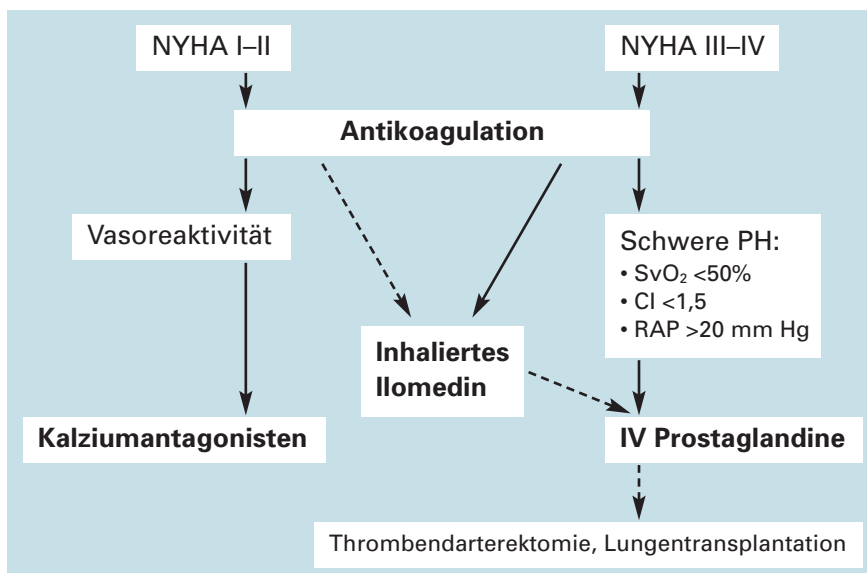
Durchmesser	Sensitivität	Spezifität
16 mm	76%	67%
17 mm	68%	80%
18 mm	57%	87%
19 mm	43%	90%

**Abbildung 1.**

Charakteristisches Thorax-Röntgenbild einer jungen Patientin mit primärer pulmonaler Hypertonie. Das Pulmonalissegment der linken Herzkontur ist prominent (blauer Pfeil) und die rechte descendierende Pulmonalarterie ist erweitert (roter Pfeil, vgl. Tabelle 3). Die periphere Gefässzeichnung ist rarefiziert.

**Abbildung 2.**

Therapeutisches Vorgehen bei pulmonaler Hypertonie.



bene Übergangszone, eine T-Negativität in V1–3 sowie ein P pulmonale (>0,25 mV) sind aber wichtige diagnostische Hinweise.

Schliesslich wird mittels Lungenperfusionsszintigraphie eine PPH von einer CTEPH aufgrund des Nachweises von zwei oder mehreren segmentären Perfusionsdefekten abgegrenzt. Bei der PPH zeigt die Lungenperfusionsszintigraphie keine grösseren Perfusionsdefekte. Diffuse, punktförmige Inhomogenitäten sind jedoch häufig. Beim Vorliegen einer CTEPH sollte im Hinblick auf eine Thrombendarterektomie eine Pulmonalisangiographie durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Spiral-CT und MRI sind in dieser Situation (noch) zu wenig aussagekräftig. Schliesslich sind in jedem Fall mittels Rechtsherzkatheterisierung die Ansprechbarkeit der pulmonalen Hypertonie auf Vasodilatoren getestet werden. Angiographie und Herzkatheter sollten in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden, um den PatientInnen den Zugang zu den jeweils modernsten Therapieoptionen zu gewährleisten.

**Prognose**

Der natürliche Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist ungünstig. Die 2-Jahres-Überlebensrate von PatientInnen mit PPH beträgt etwa 50% [6, 9]. Dank der modernen Therapiemodalitäten hat sich die Prognose aber auf ein 2-Jahres-Überleben von 70% und mehr verbessert [10]. Die Prognose bei CTEPH ist weniger gut bekannt, sie scheint aber mit einem medianen Überleben von 6 Jahren bei vergleichbaren hämodynamischen Werten deutlich besser als diejenige der PPH zu sein [4].

Die Prognose der PPH korreliert deutlich mit der Hämodynamik [6, 9], schlechte prognostische Faktoren sind ein Cardiac Index unter 2 l/min/m<sup>2</sup>, eine gemischt-venöse Sättigung unter 63%, rechts-atrialer Druck über 20 mm Hg, ein pulmonal-arterieller Mitteldruck über 80 mm Hg sowie eine pulmonal-vaskuläre Resistance von mehr als 1000 dyn × sec × cm<sup>-5</sup>. Es ist aber zu betonen, dass die Prognose individuell auch bei schlechter Hämodynamik sehr unterschiedlich sein kann. Krankheitsverläufe über mehr als 10 Jahre bei systemischen Druckwerten im Lungenkreislauf sind gut bekannt.

**Therapie**

Während sich bis vor einigen Jahren die Behandlung der pulmonalen Hypertonie auf eine Dauerantikoagulation, deren Nutzen auch bei der PPH belegt ist, und eine symptomatische Therapie der Rechtsherzinsuffizienz be-

schränkte, hat sich heute die Vasodilatorthera-  
pie bei den meisten Formen der pulmonalen  
Hypertonie durchgesetzt (Abbildung 2). In  
jedem Fall sollten PatientInnen mit pulmonaler

arterieller Hypertonie in einem spezialisierten  
Zentrum invasiv abgeklärt werden. Dies er-  
stens zur Feststellung des Schweregrades, der  
echokardiographisch nicht adäquat erfasst  
werden kann (Cardiac Index, gemischt-venöse  
Sättigung), zweitens zur Testung der Reagibi-  
lität auf Vasodilatoren, und drittens zur Eva-  
luation der Teilnahme an Studien mit neuen  
Medikamenten. Für die Testung der akuten  
Reagibilität sollten nur kurzwirksame Vasodila-  
toren verwendet werden. Bei den PatientInnen,  
die auf Vasodilatoren im Akutversuch anspre-  
chen (weniger als ein Viertel der Fälle), und in  
einem NYHA-Stadium I bis II sind, können nach  
wie vor Kalziumantagonisten eingesetzt wer-  
den [11]. Die meisten anderen PatientInnen er-  
halten heute eine Langzeitbehandlung mit in-  
haliertem Iloprost [12], die in etwa 80% der  
Fälle zu einer Verbesserung von Hämodyna-  
mik, Gehstrecke und Lebensqualität führt. Pa-  
tientInnen mit schwerster pulmonaler Hyper-  
tonie sollten frühzeitig mit intravenösen Pro-  
staglandinen behandelt und bezüglich einer  
Lungentransplantation evaluiert werden. Für  
PatientInnen mit CTEPH kommt in geeigneten  
Fällen auch eine pulmonale Thrombendar-  
terektomie in Frage [7].

## Quintessenz

- Die pulmonale Hypertonie ist nicht so selten, und ihre Diagnose wird leider nach wie vor häufig verpasst.
- Bei unklarer Dyspnoe und quasi-normalen Befunden in Thorax-Röntgenbild und Lungenfunktion muss an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden.
- Auch Husten, rasche Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche, Schwindel oder Synkopen können die ersten Anzeichen für eine pulmonale Hypertonie sein.
- Die Abklärung mittels Dopplerechokardiographie ist denkbar einfach und nicht-invasiv.
- Angesichts der modernen und erfolgreichen Therapiemodalitäten sollte eine prompte Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.
- Die Betreuung der PatientInnen nach Einleitung der spezifischen Therapie erfolgt in enger Zusammenarbeit mit den Hausärzten.

## Literatur

- 1 Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, co-sponsored by The World Health Organization. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
- 2 Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.
- 3 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107: 216-23.
- 4 Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999;38:543-6.
- 5 Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-71.
- 6 Tillman O, Speich R. Die primäre pulmonale Hypertonie. Klinik, Verlauf und prognostische Faktoren. *Schweiz Med Wschr* 1997;127:923-34.
- 7 Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992;5:334-42.
- 8 Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med* 1997;242:185-8.
- 9 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991;115:343-55.
- 10 Barst RJ, Rubin LJ, McGoan MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409-15.
- 11 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.
- 12 Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342: 1866-70.
- 13 Rich S, Chomka E, Hasara L, Hart K, Drizd T, Joo E, et al. The prevalence of pulmonary hypertension in the United States. Adult population estimates obtained from measurements of chest roentgenograms from the NHANES II Survey. *Chest* 1989;96: 236-41.