

Pneumologie 2008 · 5:163–174
 DOI 10.1007/s10405-008-0232-x
 Online publiziert: 23. April 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion

J. Lorenz, Lüdenscheid
 F.J. Meyer, Heidelberg

F.J. Meyer¹ · H.A. Katus¹ · M.M. Borst²

¹ Abt. Innere Medizin III (Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie), Universitätsklinikum Heidelberg

² Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation

Die pulmonale Hypertonie ist ein häufiger Befund bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation („intensive care unit“, ICU) infolge „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie oder nach kardiothorakalen Eingriffen. Auch bei Patienten mit vorbestehenden Veränderungen der Lungenstrombahn oder des Lungenparenchyms, bei Lebererkrankungen oder angeborenen Herzvitien ist die pulmonale Hypertonie eine häufige Komplikation, die zu hämodynamischer Instabilität und schwerer Gasaustauschstörung führen kann. Das intensivmedizinische Management solcher Patienten bleibt trotz Entwicklung neuer diagnostischer Techniken und Therapieoptionen eine große Herausforderung.

Patienten mit bis dahin noch leicht- bis mittelgradiger pulmonaler Hypertonie können sich im Rahmen einer akuten Erkrankung rasch verschlechtern. Sie haben bei kardio-pulmonaler Reanimationen eine schlechte Prognose [1]. Um eine adäquate Therapie einleiten zu können, müssen die zugrunde liegende Ursache und hämodynamischen Effekte der pulmonalen Hypertonie identifiziert werden. Die Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie der World Health Organisation (WHO) berücksichtigt die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen (■ Tab. 1; [2]). Die Überarbeitung dieser Klassifikation erfolgt im Rahmen der WHO-Konferenz in Da-

na Point im Februar 2008. Pulmonale Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAP) >35 mmHg bzw. des mittleren PAP >25 mmHg in Ruhe oder >30 mmHg unter Belastung [2].

Pathogenese und Pathophysiologie

Die pulmonale Hypertonie hat ein breites ätiologisches Spektrum, das sich bezüglich der befallenen Lungengefäße nach anatomischen Gesichtspunkten einteilen lässt: präkapilläre Arterien und Arteriolen, postkapilläre Lungenvenen und -venolen. Die idiopathische Form der pulmonalarteriellen Hypertonie ist im We-

sentlichen Folge einer vermehrten pulmonalen Vasokonstriktion, eines Remodelings und von In-situ-Thrombosen, die durch endotheliale Dysfunktion, Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und Ausbildung einer Neointima in präkapillären Lungenarterien und -arteriolen hervorgerufen werden [3].

Das Ungleichgewicht zwischen pulmonaler Vasodilatation und -konstriktion bzw. Apoptose und Proliferation wird unter anderem durch eine Dysfunktion der Signalwege für NO, Prostazyklin, und Endothelin-1 verursacht. Diese pathologisch veränderten zellulären und molekularen Signalwege führen zu einem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) mit Flussbehinderung.

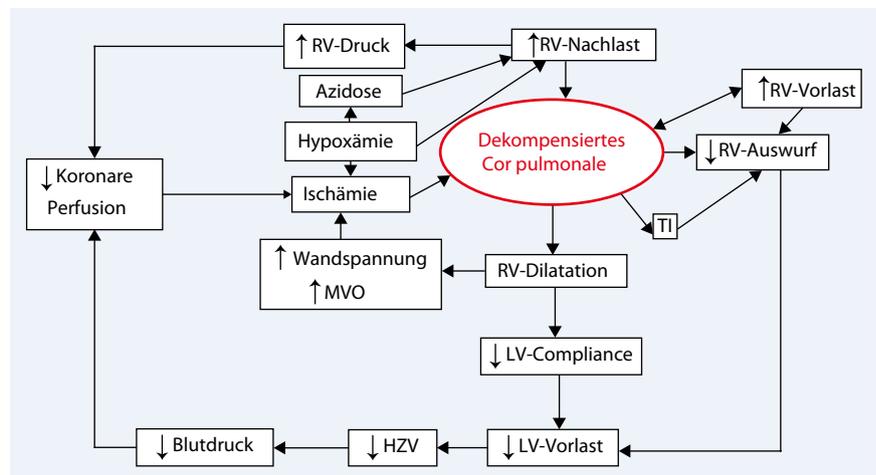


Abb. 1 ▲ Circulus vitiosus der Rechtsherzdekompensation. (Mod. nach [50]; HZV Herzzeitvolumen, LV linker Ventrikel, MVO₂ myokardialer Sauerstoffverbrauch, RV rechter Ventrikel, TI Trikuspidalinsuffizienz)

Tab. 1 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003; [2])

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
— 1. Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
— 2. Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)
— 3. Pulmonalarterielle Hypertonie bei (APAH)
▪ 1. Bindegewebskrankung
▪ 2. Angeborene systemisch-pulmonale Shunts (u. a. Herzfehler)
▪ 3. Portale Hypertension
▪ 4. HIV-Infektion
▪ 5. Medikamente und Giftstoffe
▪ 6. Andere Erkrankungen (der Schilddrüse, Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Splenektomie usw.)
— 4. Pulmonalarterielle Hypertonie mit relevanter venöser oder kapillärer Beteiligung
▪ 1. Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)
▪ 2. Pulmonale kapilläre Hämangiomas (PCH)
— 5. Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens
— 1. Erkrankung des linken Vorhofs oder Ventrikels
— 2. Mitral- oder Aortenklappenfehler
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
— 1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
— 2. Interstitielle Lungenerkrankung
— 3. Schlafapnoesyndrom
— 4. Alveoläre Hypoventilation
— 5. Chronische Höhenkrankheit
— 6. Anlagebedingte Fehlbildungen
4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)
— 1. Thrombembolischer Verschluss proximaler Lungenarterien
— 2. Thrombembolischer Verschluss distaler Lungenarterien
— 3. Nichtthrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)
5. Verschiedenes (Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomas usw.)

— **Akute Infekte können den PVR bei pulmonalarterieller Hypertonie weiter steigern und so zur kritischen Dekompensation führen.**

Experimentell wurde z. B. gezeigt, dass bakterielle Toxine (Lipopolysaccharide) zu einer akuten Störung der pulmonalen NO-Synthese führen können [4].

Neben der akuten Verlegung des Gefäßquerschnitts durch Thrombemboli bei der akuten Lungenembolie ist insbesondere das akute Lungenversagen (ARDS) oder die akute Exazerbation einer prä-existenten schweren Lungen-, Atemwegs- oder Thoraxerkrankung zu nennen; hierzu zählen z. B. eine akute Infektexazerbation, aber auch eine protrahierte Hyperkapnie in Verbindung mit einer schweren Hypoxämie etwa im Rahmen eines ventilatorischen Pumpversagens. Auch postkapilläre Formen der pulmonalen Hypertonie im Rahmen eines akuten Linksherz-

versagens führen zu einem kritischen Anstieg des PAP.

In allen Formen der schweren, insbesondere der akuten pulmonalen Hypertonie führen die Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels (RV) zu einer RV-Dilatation und einer von der Dauer der Druckbelastung abhängigen RV-Hypertrophie. Die akute rechtsventrikuläre Dysfunktion hat signifikante Effekte auf den linken Ventrikel (Abb. 1). Der erweiterte RV beeinträchtigt v. a. die linksventrikuläre Füllung, was zur Abnahme von Herzzeitvolumen und Koronarperfusion führt. Darüber hinaus trägt die erhöhte RV-Wandspannung zur Ischämie des RV selbst bei. Die RV-Dysfunktion begünstigt die Entwicklung oder Verschlechterung einer Trikuspidalinsuffizienz, was mit einer besonders ungünstigen Prognose assoziiert ist [5].

Die pulmonale Hypertonie führt letztendlich zur Gasaustauschstörung und hä-

modynamischen Instabilität mit Rechts-herzversagen. Daher zielt das intensivmedizinische Management auf eine akute RV-Entlastung durch Senken des PVR und eine Rekompensation des Rechtsherzversagens durch pulmonale Vasodilatoren und positiv inotrope Substanzen. Eine weitere Besonderheit bei pulmonaler Hypertonie ist das Eröffnen eines persistierenden Foramen ovale durch die erhöhten rechtsatrialen Drucke mit Auftreten eines Rechts-links-Shunts und signifikanter systemischer Hypoxämie. Oxygenierung und ggf. Korrektur von Hyperkapnie und Azidose sind besonders wichtig.

Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei pulmonaler Hypertonie

Der RV ist im Vergleich zum LV nicht nur gegenüber Erhöhungen der Nachlast, sondern auch solchen der Vorlast sehr viel empfindlicher. Das heißt, eine übermäßige Volumenbelastung mit hohem rechtsatrialem Druck führt sehr rasch zu einem Abfall des Schlagvolumens im RV. Daher kann eine übermäßige Volumentherapie bei akuter Rechtsherzinsuffizienz dramatische negative Effekte haben (Abb. 1). Die Frank-Starling-Kurve des RV verläuft bedeutend flacher als die des LV, d. h., die Auswurfleistung ist stark vom enddiastolischen Ventrikelvolumen (Vorlast) abhängig.

Aufgrund der deutlich gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Änderungen der Nachlast sinkt das Schlagvolumen des RV proportional zu akuten Steigerungen der Nachlast. Ein bis dahin normaler RV ist akut nicht in der Lage einen systolischen PAP >40 mmHg zu generieren [6]. Zum erniedrigten Herzzeitvolumen bei pulmonaler Hypertonie tragen neben der systolischen RV-Dysfunktion auch die hochgradige Trikuspidalinsuffizienz, Arrhythmien und die linksventrikuläre Dysfunktion infolge der Interaktion zwischen beiden Ventrikeln („ventricular interdependence“) bei. Das Konzept der „ventricular interdependence“ beschreibt die Beeinflussung der Größe, Form und Druck-Volumen-Beziehung zwischen beiden Ventrikeln, z. B. über Verlagerung des Septums.

Die Pathomechanismen haben direkte Konsequenzen für das Management von

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Häufige Ursachen pulmonaler Hypertonie in der Intensivstation

<i>Hypoxämie/Lungenparenchymerkrankung</i>
— "Adult respiratory distress syndrome" (ARDS)
— Lungenarterienembolie
— Lungenfibrose
— Obstruktives Schlafapnoesyndrom
— Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
<i>Linksherzerkrankungen</i>
— Akuter Myokardinfarkt
— Herzvitien (Mitralinsuffizienz, Mitralstenose)
— Schwere diastolische Dysfunktion
— Kardiomyopathie
<i>Postoperative Situationen</i>
— Aortokoronare Bypassoperation
— Herztransplantation
— Herz-Lungen-Transplantation
— Pneumonektomie
<i>Dekompensation einer pulmonalen Hypertonie</i>
— Hypervolämie
— Arrhythmie
— Lungenarterienembolie
— Abbruch pulmonalvaskulärer Therapie

Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie und akutem Rechtsherzversagen: Entscheidend ist die Bestimmung der idealen Vorlast des RV, um die negativen Effekte der „ventricular interdependence“ zu vermeiden [7]. Die Bestimmung der RV-Vorlast ist beim Intensivpatienten nicht ohne Probleme, da wenig geeignete Verfahren zur Verfügung stehen (s. unten). So stellen das Herzminutenvolumen bzw. der systemische Blutdruck und letztendlich die Perfusion der peripheren Organe die Zielgröße für die Verbesserung der RV-Funktion dar.

Diagnostik auf der Intensivstation

Wird durch Echokardiographie oder eine Swan-Ganz-Katheterisation (= Pulmonalis-Einschwemmkatheter) eine pulmonale Hypertonie festgestellt, ist die Abklärung der Ursache und Signifikanz der pulmonalen Hypertonie vordringliches Ziel (■ Tab. 2). Denn Ursache und Schweregrad bestimmen die Therapie, die auch in der aktuellen Leitlinie für chronische pulmonale Hypertonie behandelt wird [8].

Aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie labortechnischen und radio-

logischen Befunden ergeben sich Hinweise auf die Ätiologie. Die Hauptursachen einer pulmonalen Hypertonie (■ Tab. 1) lassen sich differenzieren in:

- vorbestehende Lungengefäßkrankung,
- akute oder chronische kardiovaskuläre Erkrankung bzw. akute oder chronische Lungenparenchymerkrankung sowie
- Lebererkrankung oder
- „human immunodeficiency virus“ (HIV).

Patienten mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz zeigen häufig gestaute Halsvenen mit erhöhtem Jugularvenenpuls und deutlicher v-Welle. Die Venen auf den Handrücken bleiben nach Anheben über Herzniveau gefüllt. Die Auskultation bei signifikanter Trikuspidalinsuffizienz zeichnet sich durch ein holosystolisches Geräusch am linken kaudalen Sternalrand aus, das durch Inspiration verstärkt wird (sog. Carvallo-Zeichen). Weitere Zeichen der RV-Dekompensation sind Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme. Typischerweise findet man bei reiner Rechtsherzdekompensation kein Lungenödem und daher auch keine Orthopnoe. In diesem Fall sollte nach linksventrikulärer Dysfunktion, pulmonalvenöser Hypertonie oder nach nichtkardialen Ursachen, z. B. ARDS, gesucht werden.

Labortechnische Abklärung. Die labortechnische Abklärung kann Hinweise auf chronische Hypoxämie (Polyzythämie), Schilddrüsen- oder Leberfunktionsstörungen liefern oder die Suche nach einer rheumatologischen Grunderkrankung (z. B. Sklerodermie) oder HIV-Infektion klären.

Die neurohormonale Aktivierung spielt bei der chronischen und akuten Rechtsherzinsuffizienz eine wichtige Rolle. Die Spiegel von atrialem und B-Typ-natriuretischem Peptid (ANP bzw. BNP) sind bei Rechtsherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie erhöht und korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Prognose [9, 10]. Darüber hinaus findet man erhöhte NT-pro-BNP-Spiegel u. a. bei Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, Sepsis und Lungenembolie. Kürzlich

war NT-pro-BNP in einer unselektierten Kohorte von Intensivpatienten mit Mortalität assoziiert [11].

Thoraxröntgenaufnahme. Die Thoraxröntgenaufnahme ist zwar zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie auf der Intensivstation wenig hilfreich, da die typischen radiologischen Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie auf der Liegendaufnahme oft nicht abgrenzbar sind: großer rechter Vorhof, Überlagerung des aortopulmonalen Fensters durch prominente Pulmonalarterien. Dennoch kann die radiologische Diagnostik die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie klären, z. B. Lungenarterienembolie in der Spiralcomputertomographie.

Elektrokardiogramm. Das Elektrokardiogramm (EKG) ist nicht sensitiv zur Erfassung der rechtsventrikulären Hypertrophie. Lediglich das Auftreten eines Rechtslagetyps, ein Quotient R/S >1 in Ableitung V1 mit einer R-Zacke >0,5 mV und ein P-pulmonale weisen eine Spezifität >90% auf [12]. Demgegenüber weisen die EKG-Kriterien einer rechtsventrikulären Hypertrophie auf eine fortgeschrittene pulmonale Hypertonie hin und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [13].

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist eine wichtige und geradezu ideale Basisuntersuchung bei Intensivpatienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie trotz häufig eingeschränkter Schallbedingungen. Es lassen sich nichtinvasiv der rechtsatriale und systolische pulmonalarterielle Druck und das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion abschätzen. Wichtige echokardiographische Merkmale der pulmonalen Hypertonie sind: RV-Dilatation bzw. Hypertrophie, frühsystolische Septumverlagerung zulasten des linken Ventrikels („septal bowing“) mit Verformung des linken Ventrikels („D-shape“), Trikuspidalinsuffizienz, Erweiterung von rechtem Vorhof und V. cava inferior [14]. Zudem gibt die Echokardiographie Aufschluss über die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion, Mitralstenose oder -insuffizienz, intrakardiale Shuntvitien.

Der Intensivmediziner sollte bei Patienten mit hämodynamischen Problemen neben der Echokardiographie des linken Herzens immer eine Analyse des rechten Herzens nach genannten echokardiographischen Kriterien durchführen.

Katheteruntersuchung. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist bis heute der diagnostische Goldstandard bei pulmonaler Hypertonie [15]. Die Bestimmung der venösen Sauerstoffsättigungen während der Passage erlaubt das Identifizieren von intrakardialen Shunts. Ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck <15 mmHg schließt eine Linksherzinsuffizienz oder die seltenere „pulmonary veno-occlusive disease“ aus [15]. Die Beobachtung von mittlerem PAP, Herzzeitvolumen bzw. pulmonalvaskulärem Widerstand informiert direkt über das Ansprechen auf Vasodilatoren, wobei eine Reduktion des mittleren PAP um ≥ 10 mmHg auf <40 mmHg bei gleichem oder gesteigertem Herzzeitvolumen Kandidaten für eine Therapie mit hoch dosierten Kalziumantagonisten charakterisiert und eine günstigere Prognose anzeigt [16].

Bei pulmonaler Hypertonie liefert der PA-Katheter entscheidende Informationen, die gerade in der intensivmedizinischen Diagnostik sonst nicht erlangt werden können:

- die Differenzierung einer präkapillären von einer postkapillären pulmonalen Hypertonie,
- die spezifischen Effekte von vasoaktiven Medikamenten, Volumenmanagement oder Beatmung auf die pulmonale Hämodynamik, insbesondere den Lungengefäßwiderstand (PVR).

Gerade bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie kann die Platzierung des Katheters durch eine ausgeprägte Trikuspidalinsuffizienz und das erniedrigte Herzzeitvolumen erschwert sein. Die Überlegenheit der Thermodilution gegenüber der Bestimmung des Herzzeitvolumens bei Intensivpatienten durch Messung der Sauerstoffaufnahme nach Fick wird kontrovers diskutiert [17]. Dem dargestellten Nutzen des Pulmonalkatheters stehen Komplikationen gegenüber: z. B. Tachyarrhythmien, die durch Verkürzung der Diastole die bereits gestörte Ventrikelfüllung ver-

Zusammenfassung · Abstract

Pneumologie 2008 · 5:163–174 DOI 10.1007/s10405-008-0232-x
© Springer Medizin Verlag 2008

F.J. Meyer · H.A. Katus · M.M. Borst

Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation

Zusammenfassung

Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen stellen bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten eine große diagnostische und v. a. therapeutische Herausforderung dar. Verbreitete Maßnahmen wie Substitution von großen Flüssigkeitsvolumina und invasive Beatmung können die hämodynamische Situation noch verschlechtern und das erfolgreiche Management behindern. Um die adäquate Therapie zu bestimmen, muss beim Intensivpatienten zu Beginn die Ursache der pulmonalen Hypertonie identifiziert werden. Bei dekompensierter pulmonaler Hypertonie, einschließlich Patienten mit vorbestehender pulmonalarterieller Hypertonie oder nach kardiotorakalen Eingriffen ist eine konsequente Therapie des Rechtsherzversagens angezeigt. Bei zirkulatorischen Schockzuständen infolge massiver Lungenarterienembolie ist die zeitnahe Reperfusion der verlegten

Lungenstrombahn oberstes Ziel. Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen steht zur Rekompensation der Rechtsherzinsuffizienz meist die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Es stehen nur wenige klinische Studien zur Verfügung, die den Einsatz von Vasopressoren bzw. Vasodilatoren bei hypotensiven Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärem Versagen untersuchen. Hier existiert zurzeit für Dobutamin, NO-Inhalation und intravenöse Prostazyklingabe die relativ beste Evidenz. Der Einsatz anderer Substanzen richtet sich nach den Begleiterkrankungen und nach pathophysiologischen Überlegungen.

Schlüsselwörter

Pulmonale Hypertonie · Rechtsherzversagen · Lungenembolie · Intensivmedizin · Therapie

Pulmonary hypertension and right ventricular failure in critical care medicine

Abstract

The management of pulmonary hypertension and right ventricular failure in hemodynamically unstable patients is one of the most challenging situations in critical care medicine. Inadequate therapy, e.g. aggressive fluid resuscitation or invasive ventilation, may even harm patients with pulmonary hypertension. Identifying the underlying etiology therefore remains the primary focus for initiating successful management of patients with decompensated pulmonary hypertension and right ventricular failure. Pulmonary embolism requires immediate restoration of pulmonary vascular patency. The body of evi-

dence from studies is scarce and favors dobutamine, NO inhalation, and intravenous prostacyclin. However, the use of other vasoactive substances, inotropes, and supportive measures has been successful in individual patients; it should be guided by the expected effects on the pulmonary vasculature or right ventricle, and should be adapted to the patient's concomitant diseases.

Keywords

Pulmonary hypertension · Right ventricular failure · Pulmonary embolism · Intensive care medicine · Therapy

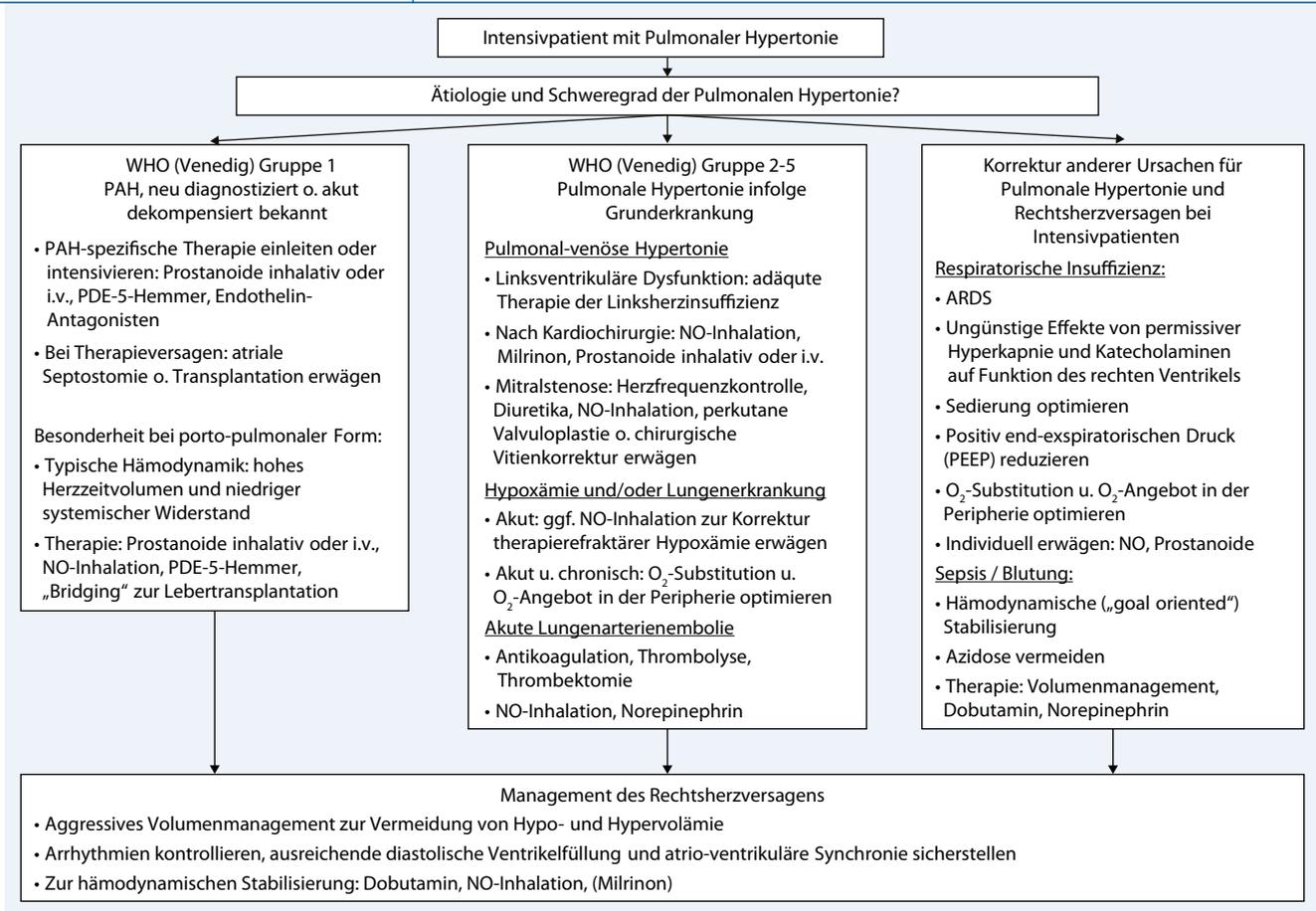


Abb. 2 ▲ Vorschlag für diagnostisches Vorgehen und Therapie bei Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie (mod. nach [51]). Beachte: Die vorgeschlagenen Substanzen erfordern strenge Nutzen-Risiko-Abwägung, da in der intensivmedizinischen Situation (d. h. pulmonale Hypertonie „WHO functional class IV“) häufig geringe Studienevidenz bzw. keine Zulassung vorliegt

schlechtern und zum Vorwärtsversagen führen.

Therapie auf der Intensivstation

Das Management von Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie zielt in erster Linie auf die Diagnostik und Behandlung spezifischer Ursachen (■ **Abb. 2**), auf den adäquaten Einsatz pulmonalvaskulär aktiver Substanzen und Abschätzung des Schweregrades der Rechtsherzinsuffizienz. Bei pulmonalarterieller Hypertonie kommen entsprechend der „WHO functional class“ Prostanoiden, Phosphodiesterase-5-Hemmer oder Endothelinrezeptorantagonisten einzeln oder in Kombination in Betracht. Demgegenüber dominiert bei pulmonalvenöser Ursache die Behandlung der Linksherzinsuffizienz bzw. eines Herzvitiums. Bei akuter Lungenarterienembolie ist die rasche Antikoagulation,

Thrombolyse oder Thrombektomie entscheidend. Bei der großen Gruppe der Patienten mit akutem Lungenversagen infolge einer akuten Exazerbation einer präexistenten Lungenerkrankung (z. B. COPD) oder mit ARDS muss primär die Grunderkrankung behandelt werden.

Ein aggressives Volumenmonitoring ist bei Rechtsherzdekompensation von größter Bedeutung und häufig schwierig. Die Zuverlässigkeit der klinischen (z. B. „leg raise test“ oder Ultraschalldarstellung der V. cava bzw. der Herzhöhlen) wie auch der invasiven Verfahren (z. B. zentralvenöser Druck) ist bei pulmonaler Hypertonie nicht eindeutig belegt. Sowohl Hypo- als auch Hypervolämie können zu suboptimaler Vorlast und Vorwärtsversagen führen. Das Fehlen von Sinusrhythmus und atrioventrikulärer Synchronie verstärken die rechtsventrikuläre Dysfunktion. Denn Vorhofflimmern und

höhergradige AV-Blockierungen werden sowohl bei akuter Lungenarterienembolie als auch bei Rechtsherzversagen schlecht toleriert [18].

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und respiratorischer Insuffizienz kann es unter invasiver Beatmung zu ungünstigen hämodynamischen Effekten kommen: Sowohl eine Zunahme des Tidalvolumens mit Abnahme des Residualvolumens kann zum Anstieg von PVR, RV-Nachlast mit Vorwärtsversagen führen als auch ein erhöhter positiv endexpiratorischer Druck (PEEP; [19]).

Aufgrund weniger Untersuchungen werden bei pulmonaler Hypertonie ein niedriges Tidalvolumen und ein PEEP von 3–8 cm H₂O empfohlen. Eine permissive Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose führt bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zur Erhöhung von PAP und pulmonalvaskulärem Widerstand [20].

Hier steht eine Anzeige.



Pharmakotherapie

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen sind die wichtigsten therapeutischen Ziele (■ **Abb. 2**):

- Reduktion des PVR,
- Verbesserung des Herzzeitvolumens,
- Korrektur der systemischen Hypertonie und
- Verbesserung des Gasaustausches.

Die meisten der Vasopressoren und positiv inotropen Substanzen eignen sich nur suboptimal zur Senkung des PVR und sind nicht hinreichend in klinischen Studien untersucht. Deren Einsatz richtet sich daher nach pathophysiologischen Überlegungen, d. h. den Effekten auf die Lungenstrombahn und auf den rechten Ventrikel. Häufig ist eine kombinierte Therapie erforderlich.

Vasopressoren und positiv inotrope Substanzen

Dobutamin. Dobutamin wirkt primär durch Stimulation der β_1 -adrenergen Rezeptoren positiv inotrop, indem es die myokardiale Kontraktilität steigert und die linksventrikuläre Nachlast reduziert. In Tiermodellen mit akuter pulmonaler Hypertonie senkte Dobutamin in einer Dosierung von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ den pulmonalvaskulären Widerstand und steigerte das Herzzeitvolumen geringfügig. Durch Dosiserhöhung des Dobutamins auf 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ traten signifikant mehr Tachykardien auf ohne zusätzliche Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes. Insgesamt waren die hämodynamischen Effekte durch Dobutamin deutlich besser, als bei Noradrenalin [21]. Durch Kombination von Dobutamin mit NO-Inhalation wurden die positiven Effekte von Dobutamin auf Hämodynamik und Gasaustausch verstärkt [22]. Nach der derzeitigen Datenlage ist eine Dobutamindosierung $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ggf. in Kombination mit pulmonalen Vasodilatoren, z. B. NO-Inhalation, zu empfehlen. Allerdings kann die Stimulation der peripheren β -Rezeptoren zur Vasodilatation mit systemischer Hypotension führen und so den Einsatz von Noradrenalin oder einem anderen peripheren Vasopressor erforderlich machen.

Noradrenalin. Noradrenalin stimuliert α_1 - und β_1 -adrenerge Rezeptoren, was zu einer Erhöhung von PAP und pulmonalvaskulärem Widerstand führt. Diese vaso-konstriktiven Effekte überwiegen die positiv chronotropen und inotropen Effekte des Noradrenalins [21]

Dopamin. Dopamin ist ein adrenerger und dopaminerger Agonist, der den systemischen Blutdruck und das Herzzeitvolumen erhöhen kann, allerdings häufig mit Tachykardie und Reduktion der linksventrikulären Vorlast und des Herzzeitvolumens. In einer klinischen Studie bei akuter Lungenarterienembolie konnte keine anhaltende Reduktion des PVR nachgewiesen werden [23].

Adrenalin. Adrenalin ist ein potenter α - und β -adrenerger Agonist, für den keine Studie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vorliegt.

Pulmonale Vasodilatoren

Pulmonale Vasodilatoren können unterschieden werden nach:

- Erhöhung der Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat und zyklischem Adenosinmonophosphat, z. B. durch NO oder Prostanoid, und
- Phosphodiesterasehemmung mit Reduktion des Abbaus von zyklischem Guanosinmonophosphat, z. B. durch Sildenafil oder Zaprinast, bzw. von zyklischem Adenosinmonophosphat, z. B. durch Milrinon [24].

Inhalation von NO. Die Inhalation von NO führt zu einer signifikanten pulmonalen Vasodilatation in den ventilierten Lungenarealen, mit Verbesserung der Oxygenierung, verminderter hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion und Reduktion des PAP. Inhaliertes NO wird rasch durch Reaktion mit Hämoglobin in den Lungenkapillaren inaktiviert, sodass keine systemische Vasodilatation resultiert. Bei Patienten mit akuter bzw. chronischer pulmonaler Hypertonie wurde unter NO-Inhalation eine Reduktion von PAP und PVR ohne Beeinflussung von systemischem Widerstand oder Herzzeitvolumen beobachtet [25, 26]. Bei Patienten mit

ARDS ohne Sepsis konnte zwar eine verbesserte Oxygenierung unter NO-Inhalation nachgewiesen werden, aber keine Verbesserung der Prognose [27, 28].

Bei der Anwendung von NO ist zu beachten: Das seltene Auftreten einer Methämoglobinämie kann die langfristige Anwendung hoher NO-Dosierungen behindern, die Beatmung mit hoher O_2 -Fraktion und gleichzeitiger NO-Inhalation vermehrt O_2 -Radikale [29], abruptes Absetzen einer NO-Inhalation führte zu „Rebound-Phänomenen“ mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen bei beinahe der Hälfte der Patienten [26, 30]. Trotz dieser Einschränkungen erscheint die NO-Inhalation (z. B. 35 ppm) eine geeignete Therapieform bei Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie zu sein, insbesondere in Kombination, z. B. mit Dobutamin oder Milrinon.

Intravenöses Prostaglykin. Intravenöses Prostaglykin wird in vielen Ländern als Standardtherapie der schweren PAH eingesetzt, spielt aber in Deutschland kaum eine Rolle, da eine entsprechende Zulassung fehlt.

Das Prostanoid Treprostenol kann subkutan oder intravenös appliziert werden und ist in den USA und Frankreich für die PAH „WHO functional class II–IV“ zugelassen. Die subkutane Anwendung wird oftmals durch lokale Nebenwirkungen erschwert. Durch die FDA und EMEA wurde Treprostinil bei intolerablen Nebenwirkungen der subkutanen Applikation auch zur intravenösen Dauertherapie bei PAH zugelassen.

Iloprost intravenös oder inhalativ. In Deutschland wird als Alternative das stabile Prostaglykinanalogon Iloprost intravenös oder inhalativ gegenüber dem Epo-prostenol bevorzugt. Es ist bei hämodynamisch instabilen Patienten schwerer steuerbar, aber ist im Vorteil bei unbeabsichtigten Therapieunterbrechungen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen für Iloprost eine i.v.-Dosis zwischen 1 und 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in Einzelfällen bis 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [8], wobei es sich hier nicht um evidenzbasierte Empfehlungen handelt. Obwohl eine prospektive Studie im engeren Sinn zum Einsatz von Iloprost bei Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie bisher fehlt,

ist in anderen Beobachtungen die Reduktion von PAP und Verbesserung des Herzzeitvolumens durch inhalatives Iloprost gezeigt [31, 32].

Milrinon. Milrinon ist ein selektiver Phosphodiesterase-3-Hemmer mit positiv inotropen und vasodilatierenden Eigenschaften durch Erhöhung der intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat-Konzentration. In experimentellen Untersuchungen bei akuter oder chronischer pulmonaler Hypertonie, teilweise nach kardiochirurgischem Eingriff sowie bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern reduzierte Milrinon den PVR und steigerte die RV-Funktion [33, 34].

Basierend auf Befunden aus Tierversuchen und begrenzten klinischen Beobachtungen scheint die selektive Hemmung der Phosphodiesterase-5, z. B. Zaprinast, dem Milrinon überlegen zu sein [35].

Sildenafil. Sildenafil ist ein oral verfügbarer Phosphodiesterase-5-Hemmer, der in Deutschland zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie „WHO functional class III“ zugelassen ist. Wegen des relativ raschen Wirkungseintritts nach 15 min und des nachlassenden Effektes innerhalb von 3–4 h, der möglichen systemischen Hypotension, sollte Sildenafil bei Intensivpatienten nur unter strengem Monitoring und keinesfalls gleichzeitig mit Nitraten eingesetzt werden.

Endothelinrezeptorantagonisten. Endothelinrezeptorantagonisten spielen eine wichtige Rolle in der Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie [8]. Für die Akuttherapie bei Intensivpatienten liegen keine ausreichenden Daten vor. Die 1-malige i.v.-Applikation des selektiven Endothelin-A-Rezeptorantagonisten Sitaxentan erzielte bei stabilen Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge chronischer schwerer Linksherzinsuffizienz eine Reduktion der PVR [36]. Generell zeigt die Erfahrung aus einzelnen Studien, dass der Einsatz von pulmonalen Vasodilatoren bei pulmonaler Hypertonie infolge Linksherzinsuffizienz nur in Ausnahmefällen erfolgen sollte und die konsequente Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund steht.

Levosimendan. Aktuell werden für den Kalziumsensitizer Levosimendan günstige Effekte auf den RV, d. h. pulmonale Vasodilatation und positive Inotropie, diskutiert [37].

Sonstige Maßnahmen

Die inhalative Sauerstoffsubstitution führte bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ursache zur Reduktion des PVR und Steigerung des Herzzeitvolumens.

Das Ziel bei dekompensierter pulmonaler Hypertonie ist es, durch gezielte Diuretikagabe den volumenüberladenen insuffizienten und dilatierten rechten Ventrikel optimal zu entlasten (■ **Abb. 1**; [8]).

Für die Antikoagulation, eine Komponente der Standardtherapie der idiopathischen bzw. chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie [8], fehlen Studien bei Intensivpatienten mit akuter oder chronischer pulmonaler Hypertonie außerhalb der Lungenarterienembolie.

Der Nutzen von Digitalis bei pulmonaler Hypertonie wird sehr kontrovers diskutiert. Kurzfristige Effekte von Digoxin bei Intensivpatienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie waren geringe Verbesserung von Herzzeitvolumen bei Anstieg von PAP [38]. Generell sollten bei dekompensiertem Cor pulmonale andere Substanzen als Digitalis oder negativ inotrope Kalziumantagonisten zur Kontrolle von supraventrikulären Tachykardien eingesetzt werden.

Seit der ersten palliativen atrialen Septostomie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie 1983 wird das Verfahren in der Notfallsituation wegen der hohen Letalität, auch als „bridging-to-transplant“, weiterhin kontrovers diskutiert. Es sollten Patienten mit rechtsatrialem Druck >20 mmHg, schwerer Hypoxämie und $PVR >4400 \text{ dyn/s/cm}^5$ in Betracht gezogen werden [39].

Spezielle Situationen

Für die Akuttherapie von Patienten mit dekompensierter pulmonaler Hypertonie sowohl infolge einer Lungenfibrose als auch infolge einer schweren COPD liegen insbesondere für die pulmonalen

Vasodilatoren keine ausreichenden Daten vor. Die Intensivtherapie richtet sich daher nach pathophysiologischen Prinzipien, z. B. Korrektur einer Azidose oder Vermeiden einer Theophyllin-induzierten Tachykardie (s. oben).

Lungenarterienembolie

Eine ausführliche Darstellung der Diagnostik und Therapie der Lungenarterienembolie ist kürzlich in dieser Zeitschrift erschienen [40].

Bei massiver akuter Lungenarterienembolie ist die rasche Therapie entscheidend, da bei hämodynamisch instabilen Patienten die Krankenhausletalität bei etwa 30% liegt [41]. Wesentliches Ziel ist die Reduktion der Thrombuslast durch Antikoagulation, pharmakologische Thrombolysen oder chirurgische Thrombektomie. Zum Einsatz von Katecholaminen fehlen eindeutige klinische Untersuchungen. Bei 4 Patienten mit massiver Lungenarterienembolie zeigte eine NO-Inhalation vorteilhafte Effekte auf die Hämodynamik [42].

Der Vorteil einer Thrombolysen bei hämodynamisch stabilen Patienten mit submassiver Lungenarterienembolie und RV-Dysfunktion ist nicht eindeutig geklärt [43].

Chronische Lebererkrankung

Pulmonale Hypertonie ist zwar selten Folge eines akuten Leberversagens, umgekehrt kommt es durch die Trikuspidalinsuffizienz häufig zur Leberstauung mit erhöhten Transaminasen. Typischerweise sind bei portopulmonalem Syndrom, das bei bis zu 31% der Lebertransplantierten beschrieben wurde, die Patienten oligosymptomatisch bei erhöhtem Herzzeitvolumen und niedrigem systemischen Widerstand [44]. Die perioperative Mortalität bei Lebertransplantation beträgt 36% und mehr. In Einzelfallberichten wurde perioperativ mit NO-Inhalation bzw. intravenösem Epoprostenol erfolgreich therapiert [45].

Postoperative pulmonale Hypertonie

Nach herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen, z. B. aortokoronarem Bypass,

Termine

Möchten Sie eine Veranstaltung ankündigen?
Bitte tragen Sie Ihre Termine auf der Kongress-Seite von www.DerPneumologe.de ein.
Wir freuen uns auf Ihre Veranstaltungshinweise!

Mai 2008

Berlin 23.-24.05.2008

Der Lungenkrebs

Aktuelle Kontroversen

Themen: Standortbestimmung-Pflegeseminar-Patientenseminar-Schülerseminar-Tumordokumentation-Epidemiologie, Prävention, Politik- Neues zu Diagnostik und Therapie-Aktuelle diagnostische Verfahren
Auskunft: RRC-Congress GmbH, Charlottenstrasse 65, 10117 Berlin, Fon: 030-72393319, Fax: 030-72393322, mueller@rrc-congress.de

Freiburg 29.-31.05.2008

16. Jahrestagung der AG Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung e. V. in Gemeinschaft mit dem 3. Beatmungssymposium der Dt. Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Themen: Historie der Beatmungsmedizin, Beatmung versus Training, Kardio-respiratorische Interaktion, Beatmung und Schlaf, Mod. Entwöhnungsstrategien, Monitoring: was und wie viel? Häusl. Beatmung bei COPD
Auskunft: Intercongress GmbH, Karlsruher Str. 3, 79108 Freiburg, Fon: 0761 69699-0, Fax: 0761 69699-11, info.freiburg@intercongress.de, www.intercongress.de; www.beatmungskongress2008.de

Juni 2008

Wien, Österreich 06.-07.06.2008

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 2008

An interactive and educational workshop Endorsed by ÖKG and ÖGP
Auskunft: Vienna Medical Academy, Alser Strasse 4, 1090 Wien, Österreich, Fon: (+43/1) 405 13 83, Fax: (+43/1) 407 82 74, CTEPH2008@medacad.org

Innsbruck, Österreich 20.-21.06.2008

5. Pneumologie Update

Themen: Atemschule, Ernährung und Rehabilitation, Nicht-invasive Diagnostik in der Pulmonalen Hypertonie, Diagnose und Staging des NSCLC/SCLC, Restless Legs Syndrom, Aspergillose, Pneumokoniosen,
Auskunft: Frau Mag. Ina Kähler, Congress und Messe Innsbruck GmbH, Rennweg 3, A-6020 Innsbruck, Österreich, Fon: ++43 512 57 56 00, Fax: ++43 512 57 56 07, pneumouupdate@come-innsbruck.at, www.pneumouupdate.at

Bad Reichenhall 20.-22.06.2008

40. Bad Reichenhaller Kolloquium

Auskunft: Herr Prof. Dr. R.W. Hauck, Kreisklinik Bad Reichenhall, Zentrum für Innere Medizin, Lungenzentrum, Riedelstraße 5, 83435 Bad Reichenhall, Fon: 08651 772 - 401, Fax: 08651 772 - 682, hauck@krankenhaus-bad-reichenhall.de, www.forschungsanstalt-bad-reichenhall.de

August 2008

Bad Bramstedt 29.-30.08.2008

6. Sommer Akademie Klinische Rheumatologie

Immunkrankheiten 2008: Rheuma trifft Lunge
Auskunft: Frau Marie-Theres Opitz, Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Oskar-Alexander-Str. 26, 24576 Bad Bramstedt, Fon: 04192/902582, Fax: 04192/902389, opitz@r-on-klinik.de

September 2008

Regensburg 05.-06.09.2008

Klausurtagung der SDGP

Curriculum für Assistenzärztinnen/-e in der inneren/allgemeinärztlichen Weiterbildung, Pneumologie - praktisch!
Themen: Asthma, COPD, Pneumonie, Lungenembolie - Pulmonale Hypertonie, Lungenfunktion, Röntgen-Thoraxbefundung, Methoden: Seminare, Kasuistiken
Auskunft: Frau Scherübl, Kongresssekretariat Klinikum der Universität, 93042 Regensburg, Fon: 0941 944 68 37, irmgard.scheruebl@klinik.uni-r.de

Hattingen 13.09.2008

2. Symposium - Lunge

COPD und Lungenemphysem
Themen: Früherkennung, erste Anzeichen und Maßnahmen. Warum bleiben COPD und Emphysem oftmals so lange unerkannt? Notwendigkeit der Behandlung durch den Pneumologen
Auskunft: Herr Jens Lingemann, Koordinationsstelle der SHG Lungenemphysem-COPD, Lindstockstrasse 30, 45527 Hattingen, Fon: 02324-999001, shg@lungenemphysem-copd.de, www.lungenemphysem-copd.de

Hannover 18.-20.09.2008

State of the Art -Modul I

Pneumologischer Intensivkurs - Vorbereitung auf die Facharztprüfung und Refresher-Kurs
Auskunft: Frau Constanze Sürken, Agentur KONSENS, Stockumerstr. 30, 59368 Werne, Fon: 02389 52 75 - 13, Fax: 02389 52 75 - 55, suerken@agentur-konsens.de

Hier steht eine Anzeige.



Weitere Termine finden Sie im Internet unter www.DerPneumologe.de

Hier steht eine Anzeige.



Herz- oder Lungentransplantation, Pneumonektomie, kann eine pulmonale Hypertonie als Komplikation auftreten und ist ein signifikanter perioperativer Risikofaktor. Als Ursache werden eine Lungenparenchym- oder Endothelschädigung durch die Herz-Lungen-Maschine bzw. ein Ischämie-Reperfusionsschaden diskutiert.

In kleinen Fallserien und einer großen retrospektiven Studie wurden unter anderem für Prostanoiden (intravenös und inhalativ), NO-Inhalation und Milrinon ggf. in Kombination mit Dobutamin positive hämodynamische Effekte, rascheres Entwöhnen von der Herz-Lungen-Maschine bzw. von Cardiac-Assist-Device und Prognoseverbesserung gezeigt [46, 47].

In Fallberichten verbessert Sildenafil kombiniert mit NO-Inhalation nach Cardiac-Assist-Device, nach Mitralklappenersatz oder nach Herztransplantation das Ausschleichen von intravenösen Vasodilatoren [48, 49].

Fazit für die Praxis

Um die adäquate Therapie zu bestimmen, muss beim Intensivpatienten die Ursache der pulmonalen Hypertonie identifiziert werden. Bei dekompensierter pulmonaler Hypertonie oder nach kardiothorakalen Eingriffen ist eine konsequente Therapie des Rechtsherzversagens angezeigt. Bei zirkulatorischen Schockzuständen infolge massiver Lungenarterienembolie ist die zeitnahe Reperfusion der verlegten Lungenstrombahn oberstes Ziel. Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen steht zur Rekompensation der Rechtsherzinsuffizienz meist die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Zum Einsatz von Vasopressoren bzw. Vasodilatoren bei hypotensiven Intensivpatienten mit pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärem Versagen existiert zurzeit für Dobutamin, NO-Inhalation und intravenöse Prostazyklingabe die relativ beste Evidenz.

Korrespondenzadresse

PD Dr. F.J. Meyer



Abt. Innere Medizin III (Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie), Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
Joachim.Meyer@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

1. Hoepfer MM, Galiè N, Murali S et al. (2002) Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 341–344
2. Simmoneau G, Galiè N, Rubin LJ et al. (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: S5–S12
6. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ (2005) The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 16: 13–18
8. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al. (2006) Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 60: 749–771
9. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC et al. (2007) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 131: 402–409
12. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N et al. (1984) Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right, and combined cardiac ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 53: 1140–1147
14. Vieillard-Baron A, Prin P, Chergui K et al. (2002) Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1310–1319
15. Chemla D, Castelain V, Herve P et al. (2002) Haemodynamic evaluation of pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 20: 1314–1331
16. Badesch DB, Abman SH, Simmoneau G et al. (2007) Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131: 1917–1928
19. Jardin F, Vieillard-Baron A (2003) Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 29: 1426–1434
24. Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G (2004) Therapies for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425–1436
25. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA et al. (2001) Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest* 119: 128–136
27. Kaisers U, Busch T, Deja M et al. (2003) Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31: S337–S342
29. Wang T, El Kebir D, Blaise G et al. (2003) Inhaled nitric oxide in 2003: a review of its mechanisms of action. *Can J Anaesth* 50: 839–846

31. De Wet CJ, Afflek DG, Jacobson E et al. (2004) Inhaled prostacyclin is safe, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 1058–1067
32. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani A et al. (2000) Comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 35: 176–182
38. Rich S, Seidlitz M, Dodin E (1998) The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 114: 787–792
39. Olson JK, Zamanian RT, Feinstein JA et al. (2005) Surgical and interventional therapies for pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 26: 417–428
40. Olschewski H (2008) Lungenarterienembolie. *Pneumologie* 5: 45–54
43. Perloth DJ, Sanders GD, Gould MK (2007) Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 167: 74–80
46. George I (2006) Clinical indications for use and outcomes after iNO therapy. *Ann Thorac Surg* 82: 2161–2169

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerPneumologe.de