

**Der Effekt von inhalativem Treprostinil im Vergleich zu inhalativem
Stickstoffmonoxid auf die Hämodynamik und auf das Ventilations/Perfusions-
Verhältnis bei pulmonaler Hypertonie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Miriam Olivia Wild
aus Köln

Gießen 2011

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. W. Seeger

Gutachter: Prof. Dr. M. Kracht

Tag der Disputation: 19.06.2012

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Pulmonal arterielle Hypertonie	4
1.1.3	Pulmonale Hypertonie infolge interstitieller Lungenerkrankungen	5
1.1.4	Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Thromboembolien	7
1.1.5	Behandlung der pulmonalen Hypertonie	7
1.1.5.1	Basistherapie	8
1.1.5.2	Spezifische medikamentöse Therapie	8
1.1.5.2.1	Calciumantagonisten	8
1.1.5.2.2	NO- Therapie	9
1.1.5.2.3	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	10
1.1.5.2.4	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	10
1.1.5.2.5	Prostazyklin	11
1.1.5.2.5.1	Inhalatives Iloprost	12
1.1.5.2.5.2	Inhalatives Treprostinil	13
1.1.5.3	Kombinationstherapie	14
1.2	MIGET	15
1.3	Fragestellungen	19
2	Datenmaterial und Methodik	20
2.1	Patienten	20
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.1.1.1	Einschlusskriterien	20
2.1.1.2	Ausschlusskriterien	20
2.1.2	Patientenkollektiv	20
2.1.3	Einverständniserklärung	21
2.1.4	Routineuntersuchungen vor der pharmakologischen Testung	21
2.2	Versuchsablauf	22
2.2.1	Aufbau und Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung	22
2.2.1.1	Katheteruntersuchung und Monitoring	22
2.2.1.2	NO-Inhalation	24
2.2.1.3	Treprostinil-Inhalation	24
2.2.1.4	Die MIGET-Bestimmung	25

2.2.1.4.1	Hintergründe und theoretische Grundlagen	25
2.2.1.4.2	Durchführung der MIGET am Patienten	29
2.2.1.4.3	Auswertung der durch die MIGET gewonnenen Daten	31
2.3	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Übersicht	32
3.2	Anthropometrische Daten	33
3.2.1	Allgemeines	33
3.2.2	Hämodynamik	34
3.2.2.1	Pulmonalarterieller Mitteldruck	36
3.2.2.2	Systemischer arterieller Mitteldruck	37
3.2.2.3	Herzminutenvolumen	38
3.2.2.4	Pulmonal vaskulärer Widerstand	39
3.2.2.5	Systemischer vaskulärer Widerstand	40
3.2.2.6	Herzfrequenz	41
3.2.2.7	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck	42
3.2.2.8	Arterielle Sauerstoffsättigung	43
3.2.2.9	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	44
3.2.2.10	Veränderungen der hämodynamischen Parameter nach NO- und Treprostinil-Inhalation im Vergleich zur Baseline	45
3.2.3	Vergleich der hämodynamischen Effekte zwischen den beiden Patientengruppen, die 45 bzw. 60µg Treprostinil inhalierten	47
3.2.4	Auswertung der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge mittels MIGET (multiple inert gas elimination technique)-Technik	51
3.2.4.1	Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Gesamtkollektivs	51
3.2.4.2	Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Patientenkollektivs, das 45µg Treprostinil inhalierte (n=10)	53
3.2.4.3	Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Patientenkollektivs, das 60µg Treprostinil inhalierte (n=9)	55
3.2.4.4	Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse der beiden Inhalationsdosen 45µg und 60µg miteinander	57

4	Diskussion	59
4.1	Zielsetzung der Studie	59
4.2	Methodenkritik	61
4.2.1	Einschränkungen dieser Studie	61
4.2.2	Patientenauswahl	61
4.3	Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach Inhalation mit Treprostinil	62
4.4	Positive Entwicklung der Hämodynamikparameter nach der Inhalation mit Treprostinil	65
4.5	Schlussfolgerung und Perspektive	66
5	Zusammenfassung	68
5.1	Zusammenfassung	68
5.2	Summary	70
6	Literaturverzeichnis	72
7	Anhang	78
7.1	Verzeichnis der Abbildungen	78
7.2	Verzeichnis der Tabellen	79
7.3	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	80
7.4	Normwerte des systemischen und pulmonalen Kreislaufs	82
7.5	Parameter aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung	83
7.6	Normwerte der Blutgasanalyse	84
7.7	Danksagung	85
7.8	Lebenslauf	86

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere Erkrankung der Lungengefäße, welche gekennzeichnet ist durch strukturelle Veränderungen der kleinen Lungengefäße und Vasokonstriktion. Begleitet werden diese Veränderungen von erhöhten pulmonal arteriellen Drücken und einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand. Die Folge ist eine erhöhte Rechtsherzbelastung mit reduzierter Rechtsherzfunktion (Cor pulmonale) und erhöhtem rechtsventrikulärem Afterload, welche letztlich zum chronischen Herzversagen und Tod führt. Betroffen sind vor allem Frauen jüngeren und mittleren Alters. Die mittlere Überlebensrate der idiopathischen pulmonalen Hypertonie (IPAH) beträgt unbehandelt zwei bis drei Jahre nach Beginn der Symptome. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 1-2 Fälle pro Million Einwohner der Gesamtbevölkerung und stellt somit eine sehr seltene Erkrankung dar [Gaine und Rubin, 1998].

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (mPAP) >25 mmHg im Ruhezustand [Galiè et al., 2004]. Die Signifikanz eines mPAP von 21 bis 24 mmHg ist unklar. Patienten mit diesen Druckwerten bedürfen einer weiteren Evaluation in epidemiologischen Studien [Galiè et al., 2009]. Eingeteilt wird die pulmonale Hypertonie in drei Schweregrade: Bei der leichten pulmonalen Hypertonie liegt ein mPAP bis 35 mmHg bzw. ein systolischer Druck bis 50 mmHg mit einer guten rechtsventrikulären Funktion vor. Liegen die Drücke oberhalb dieser Werte, ist die pulmonale Hypertonie mindestens mittelschwer. Eine schwere Form liegt vor, wenn zusätzlich eine rechtsventrikuläre Insuffizienz besteht mit einem ZVD >9 mmHg und einem in Ruhe erniedrigtem HZV [Olschewski, 2006]. Zur Beurteilung des funktionellen Schweregrades wurde von der WHO eine modifizierte NYHA Klassifikation erstellt (vgl. Tabelle1).

Klasse 1	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden Beschwerden verstärkt.

Tabelle 1: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie (nach ESC Guidelines, Galiè et al., 2009)

Unspezifische Symptome wie eine schleichend einsetzende Belastungsdyspnoe sind in den meisten Fällen die ersten Krankheitszeichen. Diese werden oft verkannt als Mangel an körperlicher Fitness, so dass es meist sehr spät zu der Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie kommt- manchmal erst nach über zwei Jahren nach Auftreten der Symptome. Neben dem Hauptsymptom der Belastungsdyspnoe finden sich noch weitere Symptome wie Thoraxschmerzen, Synkopen, Schwindel, Müdigkeit, periphere Ödeme oder Heiserkeit [Gaine und Rubin, 1998].

Die Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie erfolgte bis 1998 in zwei Kategorien: zum einen in die primäre Form, bei der keine Ursachen oder Risikofaktoren ausgemacht werden konnten, zum anderen in die sekundäre Form als Folgeerkrankung. Diese Einteilung wurde im Jahr 1998 abgelöst, als in Evian im Rahmen des „Second World Symposium on Pulmonary Hypertension“ eine klinische Klassifikation erarbeitet wurde, die die pulmonale Hypertonie nach klinischen, therapeutischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten unterteilt. Modifiziert wurde diese Klassifikation 2003 zunächst in Venedig bei der „Third World Symposium on Pulmonary Hypertension“. Der Begriff der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) wurde in der sog. Venedig Klassifikation ersetzt durch den der idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) [Galiè et al., 2004; Simonneau et al., 2004].

Bei dem im Jahr 2008 in Dana Point, Kalifornien, stattgefundenen „Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension“ wurde die Venedig Klassifikation überarbeitet. Sie wurde ergänzt durch neue Informationen und spezifische Punkte sollten klarer dargestellt werden (vgl. Tabelle 2) [Galiè et al. 2009].

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Familiär (FPAH)
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiectasie)
1.2.3 Unbekannt
1.3 Drogen- und Toxininduziert
1.4 Assoziiert (APAH) mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Kongenitale Herzfehler
1.4.5 Bilharziose
1.4.6 Chronische hämolytische Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
1.6 Pulmonale venookklusive Erkrankungen (PVOE) und/oder Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. PH bei Erkrankungen des linken Herzens
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Herzklappenvitium
3. PH bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Anteil
3.4 Schlafapnoe-Syndrom
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großen Höhen
3.7 Angeborene Lungenerkrankungen
4. PH infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse (CTEPH)
5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszellhistiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz mit Dialyse

Tabelle 2: Überarbeitete klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point, 2008)

Zwar kommen für die Entstehung der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie sehr vielseitige Ursachen in Frage, jedoch sind die Veränderungen im

pulmonalen Gefäßbett und im rechten Herz bei bestehender schwerer pulmonaler Hypertonie sehr ähnlich. Im Gefäßbett kommt es zu einer präkapillären Vasokonstriktion oder zu einer eingeschränkten aktiven Vasodilatation, außerdem zu einem Querschnittsverlust verbunden mit einem Complianceverlust (Stiffening) durch Remodelling der Gefäßwände oder durch Okklusion von Arterien. Das Remodelling bezieht sich auf die kleinen Lungengefäße und bezeichnet die Entstehung einer Intimafibrose, einer Hypertrophie der Media und einer „De Novo Muskularisation“. Bei diesem Umbauprozess wachsen glatte Muskelzellen der Media distal in ehemals nichtmuskularisierte präkapilläre Arteriolen. Ein weiterer Auslöser, der zur Verkleinerung des Gefäßdurchschnitts führt, sind in-situ-Thrombosen. Sie werden gehäuft beobachtet bei Patienten mit IPAH (primärer Prozess) oder aber nach Remodelling der Gefäße (sekundärer Prozess). Veränderungen im rechten Ventrikel zeigen sich in einer Hypertrophie zur Kompensation der gesteigerten Nachlast (als Adaptationsmechanismus), später dann in einer Dilatation [Olschewski et al., 1999].

Die Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie erfolgt nach einem diagnostischen Algorithmus. Geben Anamnese und körperliche Untersuchung einen Anhalt für diese Erkrankung, so folgen apparative Diagnostiken wie Elektrokardiographie, Echokardiographie, Röntgenaufnahme des Thorax, Lungenfunktionstest, Blutgasanalyse, CO-Diffusionskapazität, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Computertomographie, Pulmonalis-Angiographie, Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest und die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung [Galié et al., 2006].

1.1.2 Pulmonal arterielle Hypertonie

Nach der modifizierten Dana Point- Klassifikation (vgl. Tabelle 2) bezeichnet die „pulmonal arterielle Hypertonie“ die erste Gruppe und beinhaltet die Untergruppen der idiopathischen (IPAH), der familiären (FPAH) und der assoziierten (APAH) Form, die Drogen- oder Toxin- induzierte Form, die PAH mit venöser oder kapillärer Gefäßbeteiligung sowie die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen [Galiè et al., 2009].

Die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH, früher PPH) ist durch das Fehlen von Linksherzerkrankungen, zugrunde liegender Lungenerkrankungen, chronischer Thromboembolien oder anderen Auslösern definiert. Sind in einer

Familie mindestens zwei Mitglieder an pulmonaler Hypertonie erkrankt, so klassifiziert man dies als familiäre pulmonal arterielle Hypertonie (FPAH). Ansonsten sind diese beiden Formen nicht zu unterscheiden [Olschewski et al., 2006].

Für beide Formen konnte eine genetische Disposition nachgewiesen werden. Eine Mutation in der Kodierungsregion des „bone morphogenetic protein receptor II“ (BMPR-2) auf Chromosom 2q33 (Locus PPH1) fand man bei 50% der FPAH-Patienten und bei 26% der IPAH-Patienten. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz. Daneben werden noch weitere Mutationen auf Gen-Loci vermutet, die noch nicht weiter identifiziert wurden (z.B. auf 2q31-32) [Runo und Loyd, 2003; Deng et al., 2000].

In der dritten Untergruppe wurden verschiedene Formen der PAH zusammengefasst, die als „pulmonal arterielle Hypertonie verbunden mit Risikofaktoren oder assoziierten Erkrankungen“ (APAH) bezeichnet werden.

Die vierte Untergruppe beinhaltet die PAH bei pulmonal venookklusiver Erkrankung (PVOD) und bei pulmonal kapillärer Hämangiomatose (PCH). Diese gehen mit einer schweren pulmonalen Hypertonie einher.

Gemeinsam ist allen Formen die histologische Veränderung der kleinen Lungenarterien mit einer Intima-Fibrose, einer Media-Hypertrophie, Mikrothrombosen und plexiformen Läsionen. Des Weiteren ist das klinische Erscheinungsbild ähnlich [Simonneau et al., 2004].

1.1.3 Pulmonale Hypertonie infolge interstitieller Lungenerkrankungen

Die pulmonale Hypertonie bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) ist noch nicht ausreichend erforscht: die ILD gilt aber als potentielle Komplikation. Am häufigsten mit einer pulmonalen Hypertonie werden folgende ILD in Verbindung gebracht: in Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen auftretende ILD, Sarkoidose, idiopathische Lungenfibrose (IPF) und Histiocytosis X [Ryu et al., 2007].

Nach der Dana Point-Klassifikation wurde die ILD als ursächlicher Faktor für den Lungenhochdruck in der Kategorie 3 „ Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie“ eingeordnet. Neben der ILD sind die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), chronisch-hypoxische Erkrankungen wie das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), Hypoventilationssyndrome oder Aufenthalt in großen Höhen ursächlich [Simonneau

et al., 2004]. Diese Umstände führen zu einer chronischen Hypoxämie im alveolären Stromgebiet, woraus eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV; Euler-Liljestrand-Mechanismus) in den betroffenen Arealen und somit ein Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks resultiert [Olschewski et al., 1999]. Eine weitere Folge der chronischen Hypoxie stellt das vaskuläre Remodelling dar, das durch eine Intima-Fibrose und einer Media-Hypertrophie gekennzeichnet ist [Ryu et al., 2007].

Da es bei der ILD nicht zwangsläufig zu einer Hypoxämie kommt, spielen hier noch weitere Mechanismen eine Rolle, die zu Gefäßveränderungen führen. In diesem Fall haben parenchymatöse oder perivaskuläre Fibrosierungen, Gefäßentzündungen und Thrombosierungen eine Zerstörung oder Veränderung der Gefäßstruktur zur Folge [Nathan, 2008]. Auch antiendotheliale Antikörper im Rahmen von Autoimmunprozessen bei der Sklerodermie oder beim CREST-Syndrom werden mit der Pathogenese einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung gebracht [Fagan et al., 2002].

Oft korrelieren der Grad der Fibrose und die Schwere der pulmonalen Hypertonie bei der IPF nicht, so dass die Auffassung besteht, dass neben der Fibrose weitere Faktoren zu der Entwicklung der pulmonalen Hypertonie beitragen. Ein Beispiel ist ein erhöhter pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (Wedge-Druck) aufgrund einer diastolischen Dysfunktion, wie er in 16% der IPF-Patienten mit pulmonaler Hypertonie beschrieben wird [Nathan et al., 2007].

Da bei der ILD, genauso wie bei der pulmonalen Hypertonie, die Belastungsdyspnoe das Hauptsymptom ist, wird die pulmonale Hypertonie als Begleit- oder Folgekrankheit oft nicht rechtzeitig erkannt bzw. übersehen. Meist entwickeln die Patienten eine Verschlechterung der Symptome oder des Gasaustausches, die nicht durch die zugrunde liegende parenchymatöse Lungenerkrankung erklärt werden können [Nathan et al., 2008]. Die Echokardiographie stellt hierbei die wichtigste Screening-Untersuchung dar, die zur Schweregradeinteilung und bei therapeutischer Konsequenz durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ergänzt werden sollte [Olschewski et al., 2006].

Eine pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer ILD hat eine sehr schlechte Prognose: Eine zunehmende pulmonale Hypertonie korreliert bei Patienten mit einer ILD mit einer schlechteren Überlebensrate; so beträgt die mittlere Überlebensrate bei

Patienten mit einem systolischen PAP >50 mmHg weniger als ein Jahr [Nadrous et al., 2005].

1.1.4 Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Thromboembolien

Die chronische Lungenembolie stellt eine der wichtigsten Ursachen für eine schwere pulmonale Hypertonie- die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)- mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität dar. Jedoch entwickeln nur 3,8% der Patienten nach einer oder mehreren Lungenembolien diese Form der pulmonalen Hypertonie [Pengo et al., 2004].

Anamnestisch finden sich bei der CTEPH in den meisten Fällen kaum Differenzen zur IPAH; häufig weist die Vorgeschichte jedoch thromboembolische Ereignisse auf [Olschewski et al., 2006].

Die CTEPH zeichnet sich durch persistierende thromboembolische Verschlüsse im Lungengefäßbett aus. Dies führt zu einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) und zu einer Rechtsherzbelastung, die bis zum Rechtsherzversagen führen kann. Von großer therapeutischer und diagnostischer Bedeutung ist die Lokalisation der Thromboemboli im Gefäßbett, weil die proximale Form der CTEPH im Gegensatz zur distalen unter Umständen einer chirurgischen Intervention, der Pulmonalis-Thrombendarteriektomie (PTEA), zugänglich sein kann. Wie die distale Form der CTEPH schließt oft auch eine schwere Comorbidität diese Therapieoption aus. Das Operationsverfahren stellt einen potentiell kurativen Ansatz dar, während die inoperablen Formen die schlechteste Prognose der Lebenserwartung aufweisen [Bonderman et al., 2005].

1.1.5 Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Eine Heilung der pulmonalen Hypertonie ist bis heute nicht möglich. Die verbesserten Therapieverfahren haben in den letzten Jahren eine verlängerte Lebenserwartung und eine erhöhte körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität möglich gemacht. Die optimalen Therapieoptionen eines Patienten richten sich individuell „nach der zugrunde liegenden Krankheit, dem Schweregrad, der erwarteten Prognose, der Verfügbarkeit sinnvoller Maßnahmen (z.B. Lungentransplantation), wirtschaftlichen

Gesichtspunkten und angesichts der teilweise belastenden und risikoreichen Therapieverfahren nicht zuletzt auch nach der Vorgeschichte und den Erwartungen der Patienten“ [Olschewski et al., 2006].

1.1.5.1 Basistherapie

Neben der medikamentösen Therapie spielen auch andere Maßnahmen eine wichtige Rolle. Es wird eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen, die wichtig ist für das psychische Wohlbefinden und auch um die physische Dekonditionierung zu verhindern. Belastungen, die zu Dyspnoe, thorakalen Schmerzen, Schwindel oder Synkopen führen, sollen vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter wird eine zuverlässige Kontrazeption empfohlen, weil eine Schwangerschaft und Entbindung eine rapide Verschlechterung der Krankheit zur Folge haben kann, welche durch die gängigen Therapieoptionen nicht stabilisiert werden kann.

Besteht eine chronische Hypoxämie mit PaO_2 -Werten <60 mmHg, ist eine Langzeitsauerstofftherapie indiziert, um eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion zu verhindern.

Alle Patienten sollten eine orale Antikoagulation erhalten, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, um in-situ-Thrombosen und rezidivierende Embolien zu verhindern. Es sollte ein Ziel-INR von 2,0 erreicht werden, bei Patienten mit bewiesener CTEPH zwischen 2,5 und 3,5.

Viele Patienten profitieren von einer Diuretika-einnahme. Diese ist indiziert bei einer Flüssigkeitsretention, um die rechtsventrikuläre Vorlast und Dehnung zu reduzieren und somit ein Rechtsherzversagen zu verhindern [Ghofrani et al., 2006].

1.1.5.2 Spezifische medikamentöse Therapie

1.1.5.2.1 Calciumantagonisten

Hochdosierte Calciumantagonisten-Gabe verlängert die Überlebensrate bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, sofern sie sog. „Responder“ sind. Die Kriterien hierfür sind ein Abfall des pulmonal arteriellen Mitteldrucks und des pulmonal arteriellen Widerstands um mehr als 20% nach der Gabe eines kurzwirksamen

Vasodilatoren wie inhalatives NO, intravenöses Adenosin oder Prostazyklin im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Nur etwa 7% der IPAH-Patienten profitieren von einer Langzeittherapie mit Calciumantagonisten. Bei ihnen konnte der pulmonal arterielle Mitteldruck um über 10 mmHg gesenkt werden auf Werte unter 40 mmHg bei einer normalen kardialen Auswurfleistung [Sitbon et al., 2005]. Patienten, die nicht entsprechend auf die akuten Vasodilatoren reagieren, sog. „Nonresponder“, profitieren nicht langfristig von Calciumantagonisten. Der Gebrauch ist eingeschränkt bei Patienten mit deutlich reduziertem Herzzeitvolumen sowie bei Patienten mit einer schweren Gasaustauschstörung, wenn diese zu unselektiver intrapulmonaler Vasodilatation und zu einem begleitenden Ventilations/Perfusions-Mißverhältnis führt [Ghofrani et al., 2006].

1.1.5.2.2 NO- Therapie

NO (Nitric oxide=Stickstoffmonoxid) ist ein potenter endogener Vasodilatator, der von Endothelzellen gebildet wird. Durch seine Freisetzung relaxiert die glatte Gefäßwand durch Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und der damit steigenden Produktion von intrazellulärem zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP). NO wird inhalativ appliziert. Es sind nahezu keine systemischen Nebenwirkungen bekannt, weil es sehr schnell im Gefäßsystem durch die Hämoglobinbindung inaktiviert wird. Außerdem wirkt inhaliertes NO, im Gegensatz zu systemischen Vasodilatoren, selektiv in ventilierten Lungenabschnitten, wodurch es zu einer Reduktion des Shuntflusses, als Zeichen einer Verbesserung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses, kommt. Diese Gefäßerweiterung in ausschließlich belüfteten Arealen der Lunge bezeichnet man auch als selektive intrapulmonale Vasodilatation. NO stellt somit den Prototyp dafür dar [Frostell et al., 1991]. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit muss NO kontinuierlich inhalativ verabreicht werden, denn selbst eine nur kurze Unterbrechung der Zufuhr kann lebensgefährliche „Reboundeffekte“ der pulmonalen Hypertonie zur Folge haben [Miller et al., 1995]. Dadurch limitiert sich dieser Therapieansatz für die betroffenen Patienten besonders im ambulanten Bereich. Außerdem sind mögliche Nachteile mit der länger dauernden Anwendung von NO und der Bildung freier Radikaler verbunden, was wiederum eine Beeinflussung inflammatorischer Geschehen darstellt [Troncy et al., 1997].

1.1.5.2.3 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Eine andere Strategie, die Aktivität von endogenem NO zu steigern, ist die Erhöhung der durch cGMP bewirkten pulmonalen Vasodilatation, indem die Inhibition des Abbaus von cGMP durch Phosphodiesterase-5-Hemmung erreicht werden soll [Metha, 2003]. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wie Sildenafil haben einen akuten pulmonalen vasodilatatorischen Effekt. Trotz seiner oralen Verabreichung ist Sildenafil ein potenter selektiver pulmonaler und intrapulmonaler Vasodilatator, der das Ventilations/Perfusions-Verhältnis und die Oxygenierung aufrechterhält und teils verbessert [Ghofrani et al., 2002]. Sildenafil verbessert die körperliche Belastbarkeit und die Hämodynamik und führt zu einer Verbesserung in der NYHA-Klassifikation bei PAH Patienten [Galiè et al., 2005]. In Europa liegt eine Zulassung von Sildenafil in der Indikation PAH, NYHA III und in den USA für PAH, NYHA II-IV vor. Die therapeutische Wirksamkeit betrifft möglicherweise auch die pulmonale Hypertonie im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen [Ghofrani et al., 2002] sowie die nicht-operable CTEPH [Ghofrani et al., 2003].

1.1.5.2.4 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-1 ist ein direkter Vasokonstriktor. Zudem stimuliert es die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, induziert Fibrose und ist ein proinflammatorischer Mediator, weil es die Fähigkeit besitzt, die Expression von Adhäsionsmolekülen zu steigern. Zwei Endothelin-Rezeptoren (ET_A und ET_B), die von Endothelzellen und glatten Muskelzellen exprimiert werden, übermitteln die Signale von Endothelin-1. Die beiden Endothelin-Rezeptoren besitzen unterschiedliche Eigenschaften. ET_A führt zu anhaltenden Vasokonstriktionen und zu einer Proliferation von glatten Muskelzellen, während ET_B eine Clearance von pulmonalen Endothelin bewirkt und die Bildung von NO und Prostazyklin in den Endothelzellen steigert [Fagan et al., 2001]. Je nachdem ob beide Rezeptoren oder nur einer der beiden antagonisiert werden, handelt es sich um nicht-selektive oder um selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Bosentan wird oral aufgenommen und gehört in die Gruppe der nicht-selektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [Rubin et al., 2002]. Es ist in Europa zugelassen für die IPAH und die Sklerodermie-assoziierte PAH, NYHA III und in den USA für die PAH, NYHA III-IV [Galiè et al., 2004]. Zu den selektiven ET_A -Rezeptor-Antagonisten zählen Ambrisentan und Sitaxentan, die die vasokonstriktorischen Effekte von ET_A -Rezeptoren blockieren, wohingegen die vasodilatatorischen und

Clearance-Effekte der ET_B-Rezeptoren bestehen bleiben. Das spezielle Problem der Medikation mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten besteht in einer möglichen Hepatotoxizität, weshalb monatliche Transaminasen-Kontrollen erfolgen sollten [Barst et al., 2004]. Sitaxentan wurde im Februar 2011 aufgrund von zwei letalen Fällen idiosynkratischen Leberversagens vom Markt genommen.

1.1.5.2.5 Prostazyklin

Prostaglandin I₂ (Prostazyklin) ist das Hauptprodukt der Arachidonsäure im Gefäßendothel und agiert als starker Vasodilatator. Es bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen durch Stimulation der Produktion des second messengers cAMP. Außerdem inhibiert es die Proliferation von glatten Muskelzellen und die Thrombozytenaggregation [Moncada und Higgs, 1987]. Intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol) ist in den USA zugelassen für die IPAH und für die mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH, NYHA III-IV und in Europa für die IPAH, NYHA III-IV [Galié et al., 2004]. Da es eine kurze Halbwertszeit hat und nur in einer Basislösung stabil ist, muss es über einen zentralen Venenkatheter oder über eine Infusionspumpe verabreicht werden. In Verbindung mit dieser Applikationsart und der kurzen Halbwertszeit kann es zu „Reboundeffekten“ mit Verschlimmerung der pulmonalen Hypertonie bis hin zum Tode kommen. Intravenöse Verabreichung von Prostazyklinanaloga wie Iloprost oder Treprostinil, die eine längere Halbwertszeit und eine bessere Stabilität aufweisen, könnten die „Reboundeffekte“ möglicherweise vermindern [Ghofrani et al., 2006]. Weiterhin führt die intravenöse Verabreichung von Prostazyklin regelmäßig zur Tachyphylaxie, einer raschen Wirkungsminderung, und damit zu permanenten Dosissteigerungen [Shapiro et al., 1997]. Die systemische Applikation von Prostazyklin oder ihrer Analoga sollen eine pulmonale Vasodilatation bewirken, um den pulmonal arteriellen Widerstand zu verringern und um die rechtsventrikuläre Auswurfleistung zu verbessern. Doch durch die intravenöse Verabreichung kommt es zu einer nicht-selektiven Vasodilatation im pulmonalen und im systemischen Gefäßbett [Ghofrani et al., 2002]. Typische Nebenwirkungen sind Gesichtsfusch, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Kiefer- und Beinschmerzen. Um Katheter-assoziierte Komplikationen zu vermeiden, wurde die subkutane Applikation des Prostazyklinanalogons Treprostinil entwickelt. Es zeigten sich bei den PAH-Patienten bedeutende Verbesserungen in der körperlichen Belastbarkeit, in der Hämodynamik und bei den Symptomen der PAH. Die praktische Anwendung wird

durch die teilweise ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen eingeschränkt [Simonneau et al., 2002]. Die Therapie ist in den USA und Europa zugelassen für die PAH, NYHA II-IV [Olschewski et al., 2006].

Ein oral verfügbares Prostazyklinanalogon ist Beraprost. Dieses ist weder in den USA noch in Europa zugelassen, da in Langzeitstudien kein Unterschied zwischen Beraprost und Placebo ausgemacht werden konnte. Relativ häufig treten systemische (Kopfschmerzen, Gliederschmerzen) und gastrointestinale Nebenwirkungen auf [Barst et al., 2003].

In den letzten Jahren wurden Prostazyklin und seine Analoga für die Inhalationsapplikation weiterentwickelt. So können die vorteilhaften Effekte der Prostanoiden kombiniert werden mit einer sichereren Verabreichungsart und mit einer pulmonal selektiven Wirkungsweise. Auf diese Weise können hohe Medikamentendosen direkt in den Alveolarraum verabreicht werden, wodurch eine Vasodilatation in den umgebenden pulmonalen Widerstandsgefäßen herbeigeführt wird. Iloprost war das erste stabile Prostazyklinanalogon, das für die inhalative Therapie der PAH genutzt wurde. Die Gesamtmedikamentendosis, die als Aerosol in die Lunge gelangt, ist deutlich geringer im Vergleich zu der intravenösen Applikation (5-10% der täglichen i.v. Dosis) und führt zu weniger systemischen Nebenwirkungen bei klinischer Wirksamkeit [Ghofrani et al., 2006].

1.1.5.2.5.1 Inhalatives Iloprost

Die Inhalation des Prostazyklinanalogons Iloprost führt zu einer erheblichen pulmonal selektiven Vasodilatation [Olschewski et al., 2000]. Iloprost war auch der erste zu vernebelnde Vasodilatator, der Gemeinsamkeiten mit inhalativem NO bezüglich der intrapulmonal selektiven Vasodilatation, vorzugsweise in gut ventilierten Lungengebieten, aufwies [Olschewski et al., 1999]. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von Iloprost sind täglich 6-9 Inhalationen für eine wirksame Behandlung notwendig. Verschiedene Vernebler sind derzeit in Gebrauch, die alle jeweils Aerosolpartikel in der Größe 2,5-5,0 µm produzieren, um die peripheren Luftwege zu erreichen. Die Dauer einer Inhalationssitzung dauert zwischen 5 und 15 Minuten [Ghofrani et al., 2006]. Es kommt danach zu einer Verminderung des mPAP von 10-20%, die 45-60 Minuten anhält [Hoepfer et al., 2000]. Studien zeigten eine Verbesserung in der körperlichen Belastbarkeit, in der Hämodynamik, in der Überlebensrate, der Dyspnoe und in der NYHA-Klassifizierung. Medikamentöse

Nebenwirkungen sind Husten, Gesichtsfusch und Kopfschmerzen [Olschewski et al., 2002]. Die inhalative Iloprosttherapie ist in Europa zugelassen für IPAH, NYHA III und in den USA für die PAH, NYHA III-IV. Des Weiteren ist sie die einzige Therapie, die für die CTEPH in Australien und Neuseeland zugelassen ist. Bei Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie reduziert das inhalative Iloprost selektiv den pulmonal vaskulären Widerstand ohne das Ventilations/Perfusions-Verhältnis zu verschlechtern. Die arterielle Oxygenierung bleibt dabei ebenfalls unverändert [Ghofrani et al., 2006].

1.1.5.2.5.2 Inhalatives Treprostinil

Ein weiteres inhalatives Prostazyklinanalogon stellt Treprostinil dar. Es ist gegenwärtig das stabilste zur Verfügung stehende Prostazyklinanalogon und weist eine Eliminationshalbwertszeit von 4,5 Stunden nach intravenöser Verabreichung auf. Es besitzt eine längere Plasmahalbwertszeit als Iloprost [Laliberte et al., 2004] und führt somit zu einer länger anhaltenden pulmonalen Vasodilatation. Die lange Halbwertszeit bedingt eine Inhalationsfrequenz von nur vier Inhalationen pro Tag. Durch die hochgradige Selektivität zum pulmonal vaskulären Gefäßbett können hohe Dosen (bis zu 90 µg) in einem oder wenigen Atemzügen verabreicht werden, ohne dass systemische Nebenwirkungen auftreten. Das lange Anhalten der pulmonalen Vasodilatation nach einer einzigen Inhalation mit Treprostinil kann teilweise erklärt werden durch die verlängerte Stabilität dieses Prostazyklins. Ferner wird angenommen, dass Treprostinil im Lungengewebe von der Alveolarwand oder dem interstitiellen Raum verzögert freigesetzt wird und somit verzögert in den systemischen Kreislauf gelangt. Die maximale Plasmakonzentration von Treprostinil wird 10-15 Minuten nach der Inhalation erreicht, wogegen sie bei Iloprost unmittelbar nach Beendigung der Inhalation ihr Maximum erreicht. Die Inhalation von Treprostinil wird mit einem Ultraschallvernebler durchgeführt, der die genaue Dosierung sicherstellt. Nebeneffekte der Inhalation sind Gesichtsfusch, milder vorübergehender Husten, pharyngealer Schmerz, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Muskel- und Gelenkschmerzen und Synkope [Voswinckel et al., 2006].

1.1.5.3 Kombinationstherapie

Eine Kombination der Medikamente der verschiedenen Wirkungsklassen gilt derzeit als ideale Therapie, besonders wenn eine Monotherapie nicht den gewünschten Therapieerfolg gezeigt hat. Eine frühzeitige Kombinationstherapie der zugelassenen Medikamente soll gesteuert durch Therapieziele angewandt werden, um den klinischen Benefit zu maximieren und den Krankheitsverlauf auf einem prognostisch günstigen Level zu halten [Hoeper et al., 2005]. Allerdings ist die Datenlage zur Kombinationstherapie noch unzureichend. Die Indikation muss immer individuell gestellt werden und sollte wegen ihrer Komplexität und Anwendungssicherheit nur in speziellen Zentren ausgeführt werden [Galiè et al., 2009].

Die Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitors ist die zurzeit gebräuchteste [Ghofrani et al., 2010].

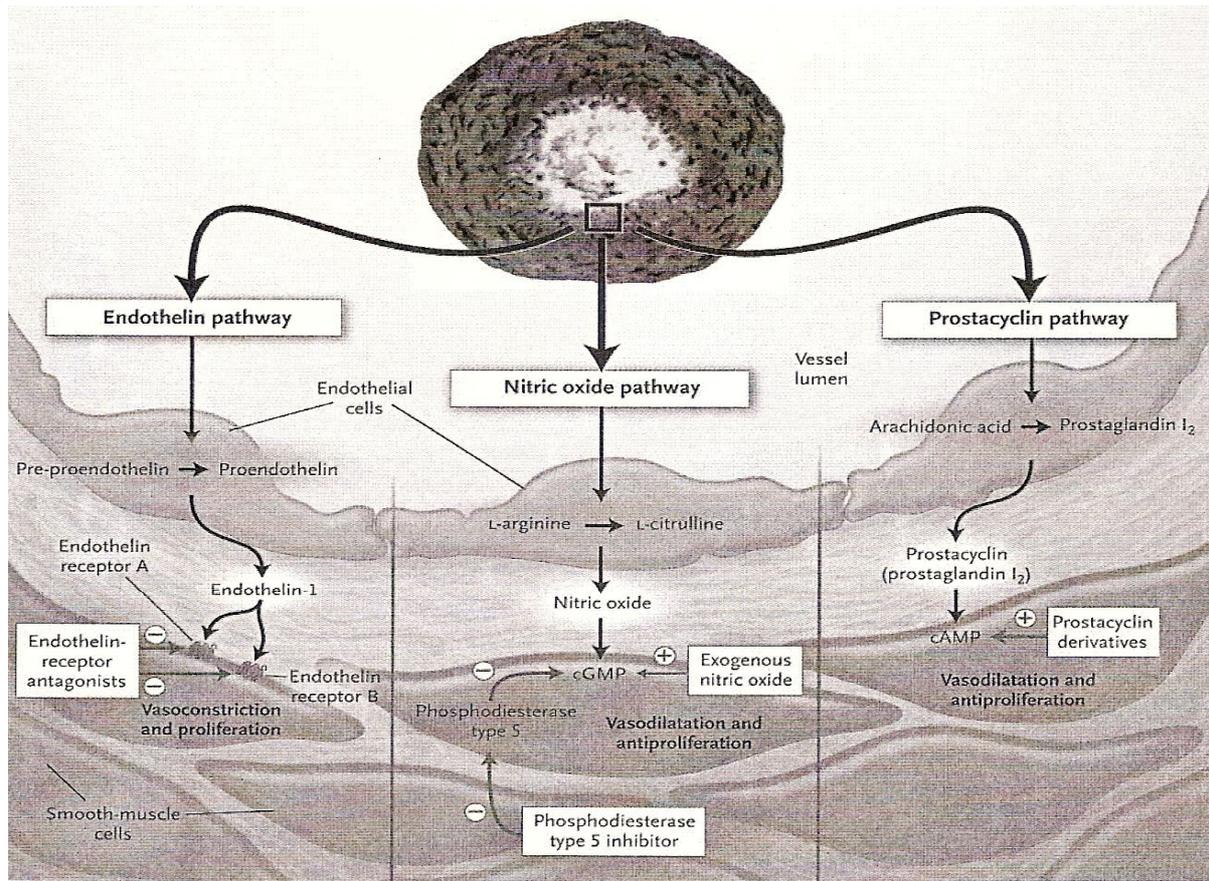


Figure 1. Targets for Current or Emerging Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension.
 Three major pathways involved in abnormal proliferation and contraction of the smooth-muscle cells of the pulmonary artery in patients with pulmonary arterial hypertension are shown. These pathways correspond to important therapeutic targets in this condition and play a role in determining which of four classes of drugs — endothelin-receptor antagonists, nitric oxide, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and prostacyclin derivatives — will be used. At the top of the figure, a transverse section of a small pulmonary artery (<500 μm in diameter) from a patient with severe pulmonary arterial hypertension shows intimal proliferation and marked medial hypertrophy. Dysfunctional pulmonary-artery endothelial cells (blue) have decreased production of prostacyclin and endogenous nitric oxide, with an increased production of endothelin-1 — a condition promoting vasoconstriction and proliferation of smooth-muscle cells in the pulmonary arteries (red). Current or emerging therapies interfere with specific targets in smooth-muscle cells in the pulmonary arteries. In addition to their actions on smooth-muscle cells, prostacyclin derivatives and nitric oxide have several other properties, including antiplatelet effects. Plus signs denote an increase in the intracellular concentration; minus signs blockage of a receptor, inhibition of an enzyme, or a decrease in the intracellular concentration; and cGMP cyclic guanosine monophosphate.

Abbildung 1: Wirkungsmechanismen der gegenwärtigen Medikamentengruppen in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (entnommen aus Humbert et al., 2004).

1.2 MIGET

Die MIGET-Technik (multiple inert gas elimination technique) wurde entwickelt, um die Gasaustauschenschaften verschiedener Lungenabschnitte experimentell zu erforschen und zu beurteilen. Sie gilt als Goldstandard zur Bestimmung der

Verteilungen von Ventilations/Perfusions (V/Q)-Verhältnissen in der Lunge [Wagner et al., 1974; Hlstała, 1984].

Zum einen beinhaltet die MIGET-Technik einen experimentellen Anteil mit der Infusion und den Messungen von 6 Indikatorgasen, zum anderen die Analyse der experimentellen Daten.

Im Jahr 1974 wurde die heute bekannte MIGET-Methode veröffentlicht. Es wird ein mathematisches Modell genutzt, dass die Lunge in 50 verschiedene Kompartimente einteilt, die jeweils ein vorher definiertes Ventilations/Perfusions (V/Q)-Verhältnis aufweisen. Damit kann eine viel sensitivere Beurteilung der Gesamtleistung der Lunge im Vergleich zur konventionellen Blutgasanalyse erfolgen.

So beschreibt der anatomische Totraum, der definiert ist als ventilierter und im Wesentlichen nicht perfundierter Lungenabschnitt, ein Ventilations/Perfusions-Verhältnis von >100 . Der pulmonale Shunt ist definiert als pulmonaler Blutfluss in unventilierten Lungengebieten. Diese weisen ein V/Q von $<0,005$ auf. Weiterhin gibt es Niedrig-V/Q-Abschnitte mit einem Blutfluss von $0,005 < V/Q < 0,1$, und Hoch-V/Q-Abschnitte mit einer Ventilation in Regionen mit $V/Q > 10$ und < 100 . Normal-V/Q-Areale sind definiert von $0,1 < V/Q < 10$.

Bereits seit den 1940er-Jahren ist bekannt, dass ein idealer Gasaustausch an der Alveole bei einem V/Q-Verhältnis von 0,8-1 erreicht wird. Es wurden schon damals Methoden zur Quantifizierung durch Messung der Gaspartialdrücke von CO_2 und O_2 entwickelt [Rahn, 1949; Riley et Cournand, 1949]. In allen chronischen und vielen akuten Lungenerkrankungen beschreibt eine Verbreiterung oder eine asymmetrische (links- oder rechtsschiefe) Verteilung der V/Q-Verhältnisse einen gestörten Gasaustausch, sodass eine genaue Kenntnis der V/Q-Verteilung bereits zu einem frühen Stadium der Lungenerkrankung eine exakte Diagnose erlaubt.

Diese verschiedenen V/Q-Verhältnisse werden durch die MIGET quantifiziert. Dazu werden 6 inerte Gase (Schwefel-Hexafluorid (SF_6), Ethan, Cyclopropan, Halothan, Diethylether und Aceton) unterschiedlicher Löslichkeit λ ($\lambda_{\text{Aceton}} > \lambda_{\text{Diethylether}} > \lambda_{\text{Halothan}} > \lambda_{\text{Cyclopropan}} > \lambda_{\text{Ethan}} > \lambda_{\text{SF}_6}$) in geringen Konzentrationen in einer NaCl-Infusionslösung gelöst und kontinuierlich intravenös verabreicht zum Aufbau eines Äquilibrium aus Infusion und Exhalation. Die Gase werden deshalb als „inerte Gase“ bezeichnet, weil sie im Gegensatz zu Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) nicht physiologisch auftreten und im Blut sowie in der Ausatemluft nahezu vollständig unverändert

bleiben. Diese Gase müssen das Henry-Gesetz befolgen. Dieses besagt, dass die Konzentration eines Gases in einer Flüssigkeit direkt proportional zum Partialdruck des entsprechenden Gases über der Flüssigkeit ist. Die Proportionalität wird durch die Henry-Konstante ausgedrückt.

$$p = k_{H,pc} \cdot c_1$$

(p: Partialdruck der Substanz; c_1 : Konzentration in der Lösung, $k_{H, pc}$: Henry-Konstante)

Zudem dürfen die inerten Gase den Austausch der physiologischen Atemgase nicht beeinflussen.

Es werden nach Äquilibration der Gase im Blut exakt gleichzeitig arterielle und gemischtvenöse Blutproben in gasdichten Spritzen abgenommen, um die Konzentration jedes der 6 Gase vor und nach der Lungenpassage zu bestimmen. Zusätzlich wird gleichzeitig eine Probe der exhalieren Luft in einer gasdichten Spritze abgenommen. Passiert das Blut, das die inerten Gase gelöst enthält, die Alveolen, wird jedes inerte Gas in Abhängigkeit vom lokalen V/Q-Verhältnis und der Löslichkeit des Gases abgeatmet oder retiniert. So kann man aus den bekannten Löslichkeiten der 6 Gase im Blut und ihrer Konzentration im arteriellen und gemischt-venösen Blut und in dem Atemgas zwei Beziehungen herstellen; zum einen das Verhältnis von arteriellen zu gemischt-venösen Blutgaskonzentrationen (Retention) und zum anderen das Verhältnis von exhalieren Atemgasen zu gemischt-venösen Blutgaskonzentrationen (Exkretion). So können Retention und Exkretion für jedes inerte Gas berechnet werden. Anschließend wird die V/Q-Verteilung für Ventilation und Blutfluss über einen besonderen Algorithmus berechnet. Die V/Q-Verteilung kann dann graphisch für Ventilation und Blutfluss gegen V/Q-Verhältnisse dargestellt werden.

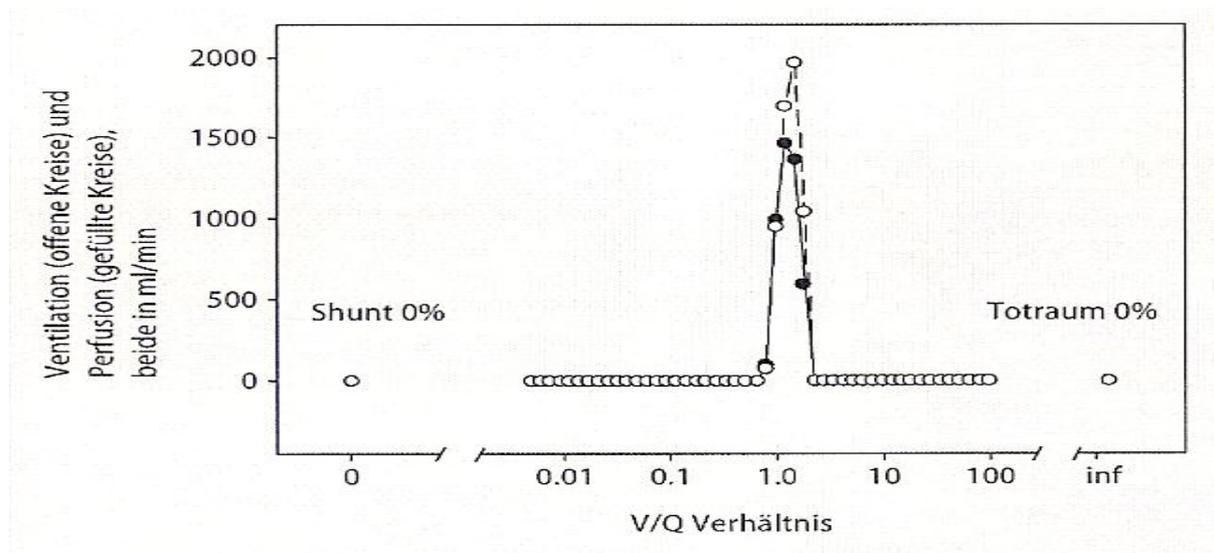


Abbildung 2: Verteilung von Ventilations/Perfusions-Verhältnissen eines jungen, gesunden Probanden (entnommen aus Roca et Wagner, 1993).

Man beachte die enge Verteilung und das Fehlen eines Shunts und eines pulmonalen Totraums. Dieses MIGET-Experiment wurde mithilfe der konventionellen gaschromatographischen Methode in Kooperation mit der University of Sheffield, United Kingdom, durchgeführt. Die Abszisse beschreibt 50 V/Q-Kompartimente gleichen Abstands auf einer logarithmischen Skala, die Ordinate beschreibt Ventilation oder Blutfluss für jedes Kompartiment. Die beiden Kurven repräsentieren die Ventilation und den Blutfluss (jeweils in ml/min) als Funktion des V/Q-Verhältnisses.

Die MIGET-Technik wird weitgehend angewandt, um Gasaustauschstörungen bei verschiedenen Lungenerkrankungen besser verstehen und beurteilen zu können. Sie liefert einen wichtigen Beitrag zum gegenwärtigen Kenntnisstand der Lungenphysiologie. Die MIGET-Technik ist ferner in der Lage, neben den beiden Extremen Shunt und Totraumventilation, die Gestalt der V/Q-Verteilungen (multimodal, asymmetrisch, eng oder breit verteilt) zu beschreiben.

Eine Verbreitung und generelle klinische Anwendung der MIGET-Methode ist aufgrund der aufwendigen gaschromatografischen Bestimmung der Gase bislang nicht realisierbar; sie wird nur in spezialisierten Forschungslaboratorien durchgeführt.

1.3 Fragestellungen

In der vorliegenden Studie werden folgende Fragestellungen untersucht:

- Ist inhalativ verabreichtes Treprostinil im Vergleich zu inhalativem NO, welches als Prototyp für pulmonal und intrapulmonal selektive Vasodilatoren gilt, ebenso selektiv wirksam?
- Führt die Inhalation des hochkonzentrierten Treprostinil-Aerosols zu Gasaustauschstörungen und erhöht es somit den Shuntfluss und die Niedrig-Ventilations/Perfusions-Areale (Low V/Q) in der Lunge?
- Zeigt inhalativ appliziertes Treprostinil Unterschiede zur NO-Inhalation in Bezug auf die pulmonale und systemische Hämodynamik?

2 Datenmaterial und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1.1 Einschlusskriterien

Für die Zusammensetzung des zu untersuchenden Patientenkollektivs wurden folgende Krankheitsbilder der pulmonalen Hypertonie festgelegt:

- I. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
 - II. Pulmonale Hypertonie verbunden mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD)
 - III. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- Eine Gasaustauschstörung bereits in Ruhe (verminderter pO_2) sollte vorliegen.

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die pharmakologische Testung waren ein pulmonalarterieller Verschlussdruck von > 15 mmHg in der Rechtsherzkatheteruntersuchung entsprechend einer pulmonalvenösen Hypertonie.

2.1.2 Patientenkollektiv

Wir führten bei insgesamt 19 Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie und bekannter Gasaustauschstörung die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung durch. Das Patientenkollektiv bestand aus acht Patienten mit einer chronisch tromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), sieben Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) und vier Patienten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Nach der NYHA-Klassifikation waren 2

Patienten in das NYHA-Stadium II, 11 Patienten in das NYHA-Stadium III, 2 Patienten in das NYHA-Stadium III-IV und 4 Patienten in das NYHA-Stadium IV eingruppiert.

Es handelte sich um Patienten der beiden pneumologischen Schwerpunktstationen der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Gießen, Station 10 (Klinik Seltersberg) und Station Thannhäuser.

2.1.3 Einverständniserklärung

Die Patienten wurden über die durchzuführenden Untersuchungen, die Rechtsherzkatheterisierung und die pharmakologische Testung in diesem Rahmen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission am Fachbereich Humanmedizin des Universitätsklinikums Gießen vor (Aktenzeichen 40/04; Sitzung am 23.03.2004).

2.1.4 Routineuntersuchungen vor der pharmakologischen Testung

Alle Patienten der Studie wurden mindestens einen Tag vor der pharmakologischen Testung in der Klinik stationär aufgenommen. Bei allen wurden eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung, ein EKG, eine Lungenfunktionsprüfung und ein 6-min-Gehtest durchgeführt. Im Falle einer Erstdiagnostik wurden die Untersuchungen ergänzt durch eine Echokardiographie, ein Röntgen-Thorax, eine Spiroergometrie, eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und eine HR-Computertomographie.

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Aufbau und Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung

2.2.1.1 Katheteruntersuchung und Monitoring

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung war bei allen Patienten mit pulmonaler Hypertonie klinisch indiziert, um therapeutische Entscheidungen davon abzuleiten. Sie diente der Überprüfung von Druck- und Widerstandsverhältnissen in den Lungengefäßen als Basisuntersuchung und als Messung der Wirkung nach Gabe von vasodilatativen Medikamenten. Bei der Testung kamen Sauerstoff (O₂), inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) und aerosolisiertes Treprostinil zum Einsatz. Aufgrund der Gefahr von schweren Nebenwirkungen dieser in der Anwendung hochwirksamen vasodilatativen Substanzen wurden der Eingriff und die pharmakologische Testung unter Monitorüberwachung im Katheterlabor der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Die Patienten erhielten vor der Katheteruntersuchung eine ausführliche Aufklärung und wurden über den Ablauf und die Risiken unterrichtet. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Patienten tags zuvor eingeholt. Patienten, die unter einer antikoagulatorischen Therapie mit Marcumar[®] standen, mussten dieses mindestens sieben Tage vor der Testung absetzen. Bestand zuvor eine vasodilatative Therapie, wurde diese am Morgen des Untersuchungstages nicht eingenommen, so dass keine Beeinflussung der Ergebnisse der Testung stattfinden konnte.

Von Beginn an wurden die Herz- und Kreislauffunktionen der Patienten überwacht. Hierzu wurden sie einem Basismonitoring unterzogen, welches die Erfassung der Herzfrequenz, des vorerst noninvasiven Blutdrucks, des EKGs und der Pulsoxymetrie beinhaltete. Nach der Anlage des Monitorings wurde ein venöser Zugang (Braunüle[®]) gelegt und ein Cephazolin-Präparat (2g) zur Prophylaxe von Katheter-assoziierten Infektionen intravenös verabreicht. Daraufhin wurde mittels Seldinger-Technik ein Katheter in die Arteria femoralis zur invasiven Monitorüberwachung des systemischen Druckes (SAP) sowie zur Abnahme von

Blutproben eingeführt. Anschließend wurde über eine mit Hilfe der Seldinger-Technik in die Vena jugularis interna eingeführte Schleuse der Größe 7F ein Swan-Ganz-Katheter (Edwards Life Sciences, Irwin, CA, USA) in der Arteria pulmonalis platziert und mittels eines Druckaufnehmers (Firma Braun, Melsungen) an den Überwachungsmonitor angeschlossen. Auf diese Weise war es einerseits möglich, durch die Thermodilutionstechnik das Herzzeitvolumen (CO) zu bestimmen; andererseits konnte mit Hilfe der Registrierung des pulmonalen Druckes (PAP), der Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes („Wedge“-Druck, PAWP) und des Herzzeitvolumens (CO) der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) berechnet werden:

$$PVR = \frac{PAP - PAWP}{CO} \times 80$$

(„80“ ist in dieser Berechnung ein Proportionalitätsfaktor, der es erlaubt, die gewohnten Einheiten für die Druckwerte (mmHg) und das CO (l/min) zu verwenden)

$$\text{dyn} \times \text{sek} \times \text{cm}^{-5} = \frac{\text{mmHg} - \text{mmHg}}{\text{l/min}}$$

Die Thermodilutionstechnik zur Berechnung des Herzzeitvolumens wurde mittels wiederholter manueller Injektionen von 10 ml gekühlter isotonischer Kochsalzlösung unter Verwendung einer 10 ml-Injektionsspritze durchgeführt. Die Temperatur des Injektatvolumens (ca. 10 °C) wurde jeweils mittels eines Sensors unmittelbar vor dem Swan-Ganz-Katheter gemessen. Über einen Temperaturfühler an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters wurde der vom Herzzeitvolumen abhängige Temperaturverlauf des Blutes in der Arteria pulmonalis gemessen, vom Computer über die Zeit integriert und das Herzzeitvolumen berechnet. Nach der Anlage des Katheters folgte eine zehnminütige Ruhepause zur Erholung und Entspannung des Patienten. Danach wurden die hämodynamischen Messwerte in Ruhe (Baseline) aufgenommen und aus beiden Kathetern Blutproben zur Bestimmung der systemischen und pulmonalarteriellen Blutgase abgenommen. Zusätzlich wurden exakt gleichzeitig Proben für die MIGET-Bestimmung abgenommen (je 10 ml Blut in einer heparinisierten Glasspritze). Zur Überprüfung der Sauerstoff-Antwort wurde den

Patienten Sauerstoff (4 l/min) über eine Nasenbrille zugeführt und erneut sowohl die hämodynamischen Werte aufgezeichnet als auch die Blutproben abgenommen. Falls die Patienten in der Blutgasanalyse eine signifikante arterielle Hypoxämie (arterieller $pO_2 \leq 65$ mmHg) aufwiesen, wurde eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr während der kompletten Untersuchung verabreicht, um den pO_2 möglichst über 65 mmHg zu halten. Nach den Messungen unter Sauerstoffgabe erfolgte eine Ausschwemmphase, bis sich stabile hämodynamische und pulsoxymetrische Werte eingestellt hatten. Danach wurde Stickstoffmonoxid (NO) appliziert (s. unten) und anschließend wiederum die „Baseline“ bestimmt. Im Anschluss daran, nachdem wieder die Ausgangswerte erreicht waren, wurde inhalatives Treprostinil verabreicht (s. unten).

Weitere Berechnungen und die Auswertung der Ergebnisse wurden im Anschluss an die pharmakologische Testung durchgeführt.

2.2.1.2 NO-Inhalation

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein in Gasflaschen zur Verfügung stehendes, farbloses, chlorartig riechendes Gas. Die inhalative Gabe von NO wurde über ein Präzisionsregelventil aus Edelstahl der Firma Messer Griesheim dosiert und in den Inspirationsschenkel des Mundstücks geleitet. Dabei wurde durch das Anlegen einer Nasenklemme die Möglichkeit der Nasenatmung verhindert. Ein im Expirationsschenkel des Inhalationssystems platzierter NO-Sensor der Firma Mikrogas Deko, Typ Mg 2000, diente zur Bestimmung der NO-Konzentration des Exhalats während der NO-Applikation. Der Zielbereich lag bei 20 ppm (parts per million). Diese NO-Konzentration wurde bis zum Zeitpunkt der Messung konstant gehalten. Nach 10-minütiger Applikation wurden die hämodynamischen Daten aufgenommen und die Blutproben für die MIGET-Bestimmung abgenommen. Anschließend wurde die NO-Zufuhr gestoppt. Danach wurde abgewartet, bis die Hämodynamik wieder die Baseline-Werte erreicht hatte.

2.2.1.3 Treprostinil-Inhalation

Das chemisch stabile Prostazyklin-Analogon Treprostinil wurde inhalativ mittels Respimat[®]-MDI (Metered dose inhaler, Fa. Boehringer, Ingelheim) oder Venta-Neb[®]

(Fa. Nebu-tec, Elsenfeld) appliziert. 10 Patienten erhielten eine Treprostinil-Dosis von 45 µg. Einer dieser Patienten inhalierte mit dem RespiMat[®], wobei dieser mit einer Treprostinilkonzentration von 1000 µg/ml gefüllt wurde. Mit einem Inhalationszug wurden 15 µg Treprostinil verabreicht, so dass 3 Atemzüge für die Dosis von 45 µg vollzogen wurden. Die restlichen 9 Patienten inhalierten mit dem intermittierend Aerosol generierenden Ultraschallvernebler Venta-neb[®]. Dabei erfolgte die Inhalation in einem Zyklus aus einer 2-sekündigen Aerosolproduktion (Pulse) und aus einer 4-sekündigen Pause. Das Gerät gab ein akustisches Signal für die Patienten ab, um die Inspiration mit dem Ende der Aerosolproduktion zu synchronisieren, damit eine genaue Dosierung gewährleistet wurde. Die Treprostinil-Dosis von 45 µg wurde erreicht durch die Inhalation von 9 Pulsen bei einer Treprostinilkonzentration von 600 µg/ml.

Weitere 9 Patienten inhalierten 60 µg Treprostinil. Von diesen erhielten 2 Patienten ihre Dosis von 60 µg über den RespiMat[®] mit 2 Inhalationszügen bei einer Treprostinilkonzentration von 2000 µg/ml. 7 Patienten inhalierten die 60 µg Treprostinil mit dem Venta-neb[®], wobei sie 12 Pulse bei einer Treprostinilkonzentration von 600 µg/ml verabreicht bekamen.

Der mittlere aerodynamische Durchmesser des Treprostinil-Aerosols betrug 4-5 µm, was für eine alveoläre Deposition geeignet war (die Aerosolcharakterisierung erfolgte durch Dr. T. Gessler und Dr. T. Schmehl der Med. Klinik II, Gießen).

15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach der Treprostinil-Inhalation wurden die hämodynamischen Werte und die Gasaustauschparameter aufgenommen. Wie bei der Baseline und während der NO-Inhalation wurden auch 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation zusätzlich Blutproben für die MIGET-Bestimmung abgenommen.

2.2.1.4 Die MIGET-Bestimmung

2.2.1.4.1 Hintergründe und theoretische Grundlagen

Die MIGET-Methode stellt eine etablierte Methode zur genauen Bestimmung des Gasaustausches durch die Beschreibung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses dar. Die Gasaustauschverhältnisse werden durch unterschiedliche Retentionen und Eliminationen von sechs inerten Gasen unterschiedlicher Löslichkeiten (SF₆, Ethan,

Cyclopropan, Halothan, Diethylether und Aceton) während der Lungenpassage bestimmt. 1974 wurde die auf der Theorie der Elimination der inerten Gase beruhende Berechnung der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse durch das Fortran-Programm erstmals von Wagner et al. beschrieben.

Die Lunge wird hierzu in funktionelle Einheiten, sog. Kompartimente unterteilt.

Die Überlegungen zur MIGET-Methode werden im Folgenden an einem Kompartiment der Lunge dargestellt. Diese den Gasaustausch betreffende Einheit besteht morphologisch aus Alveole und Kapillare. Als dynamische Größe sind die alveoläre Ventilation und die Perfusion sowie die unterschiedlichen Partialdrücke der Gase in der Pulmonalarteriole und Kapillare entscheidend [nach Roca und Wagner, 1993].

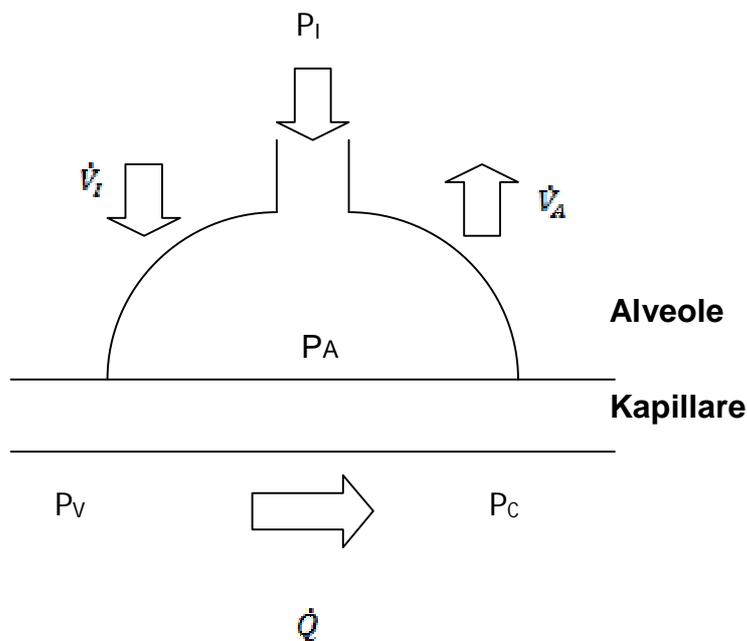


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Lunge an einem Kompartiment

Die inspiratorische \dot{V}_I und expiratorische alveoläre Ventilation \dot{V}_A , die Perfusion \dot{Q} und die venösen P_V und inspiratorischen P_I Partialdrücke werden als konstant betrachtet. Es ergibt sich somit ein Diffusionsgleichgewicht, welches identische Partialdrücke in der Alveole P_A und in der Endstrecke der Kapillare P_C aufweist.

Nach der Gleichung von Farhi, 1967, gelten für die Elimination inerner Gase:

$$\frac{P_A}{P_V} = \frac{P_C}{P_V} = \frac{\lambda}{\lambda + \dot{V}_A/\dot{Q}}$$

λ bezeichnet den Verteilungskoeffizienten, der sich aus der Löslichkeit des Gases a_G (ml/ml*torr) und einer Konstante k (torr), errechnet aus dem Luftdruck und der Temperatur in Celsius, zusammensetzt.

Der Nettotransport von Gas aus den Kapillaren in die Alveolen muss hierbei identisch sein mit der Nettoelimination durch die Expiration; ein Gleichgewicht des Gasaustauschs im Lungenkompartiment liegt somit vor. Gleichzeitig sollten durch das Diffusionsgleichgewicht endkapillärer und alveolärer Partialdruck der Gase identisch sein. Das Blut aller Lungenkompartimente sollte den gleichen Hämatokritwert aufweisen. Die Untereinheiten der Lunge sollen parallel zueinander angeordnet sein, so dass keine Verbindungen zwischen Inspiration und Expiration bestehen.

Werden die Überlegungen übertragen in ein Multikompartimentmodell, so stellt der gemischte arterielle Partialdruck den perfusionsabhängigen Mittelwert aller endkapillären Partialdrücke dar und es gilt für inerte Gase:

$$R \equiv \frac{P_a}{P_v} = \sum_{n=1}^{n=j} \dot{Q}_J \cdot \left(\frac{\lambda}{\lambda + \dot{V}_A/\dot{Q}_J} \right)$$

R bezeichnet die Retention des Gases; also das Verhältnis von arteriellem zu gemischtvenösem Partialdruck. R stellt bei den sechs gemessenen Gasen eine bekannte Größe dar. Unbekannt sind die Einzelperfusionen Q_1 bis Q_n . Eine Berechnung der Gleichung mit 50 unbekanntem Größen ($n=50$) würde sich nur schwer lösen lassen. Aufgrund dessen misst man zeitgleich mehrere Gase mit unterschiedlichen Löslichkeitskoeffizienten. Bei der MIGET-Methode bestehen somit sechs Gleichungen mit variabler Retention (R) und Löslichkeit (λ), die aber in den Einzelperfusionen übereinstimmen. Dabei darf die Einzelperfusion nicht kleiner Null sein und die Summe aller Einzelperfusionen muss 1 ergeben.

$$\sum_{j=1}^{n=j} \dot{Q}_j = 1$$

Für die 50 Kompartimente und sechs Gase gilt folgende Gleichung:

$$R = \sum_{i=1}^{i=6} \sum_{j=1}^{j=50} \dot{Q}_j \left(\frac{\lambda_i}{\lambda_i + \dot{V}_A/\dot{Q}} \right)$$

Der Vektor Q_j steht für die 50 unbekanntenen Perfusionen der V/Q- Kompartimente, die auf einer logarithmischen Skala in 50 gleich große Bereiche eingeteilt sind. Sie stellen somit eine bekannte Größe dar. Es folgt die Anwendung der Kleinst-Quadrate-Analytik auf die bekannte Retention R und einen Satz von Q_j . Durch auftretende Fehler verbleibt die Summe der kleinsten Quadrate.

Im Folgenden wurde ein Ausgleichsfaktor Z eingeführt, um die resultierende Verteilung zu stabilisieren und die numerische Analyse zu erleichtern [Evans und Wagner, 1977].

Beim weiteren Vorgehen errechnet der Computer die Retention von jedem der sechs Gase, wobei n Kompartimenten entsprechende Perfusion Q_j zugeteilt werden, ohne dass die tatsächliche Verteilung entscheidend ist. Die errechneten Retentionen werden mit den gemessenen Retentionen – durch Ermittlung der verbleibenden Summe der Quadrate (Remaining Sum of Squares = RSS) der sechs inerten Gase verglichen. Um die Differenz zwischen gemessener und errechneter Retention zu verkleinern, verändert der Computer den Blutfluss von jedem Kompartiment bis die Summe der verbleibenden Quadrate nicht mehr kleiner wird. Der Blutfluss darf hierbei nicht negativ werden. Um eine mathematische Korrektheit der ermittelten Werte zu gewährleisten, müssen 90% der RSS kleiner/gleich 10,645 und 50% kleiner/gleich 5,348 sein [Wagner und West, 1980].

Die Löslichkeitskoeffizienten des am besten und am schlechtesten in Flüssigkeit löslichen Gases bestimmen die Grenzen der V/Q-Bereiche. Daraus ergibt sich, dass sich SF_6 ($\lambda = 0,0024$) sehr gut für die Niedrig-V/Q-Areale und Aceton ($\lambda = 250$) für die Hoch-V/Q-Areale eignen. Die Berechnungen der Retentionen werden unsensitiv,

wenn V/Q-Bereiche um eine Größenordnung (\pm) vom Löslichkeitskoeffizienten abweichen. Die Löslichkeitskoeffizienten für die bei der MIGET verwendeten sechs Gase wurde von Walmrath et al., 1992, ermittelt. Sie sind abhängig von der Temperatur, dem Salzgehalt und der Art der verwendeten Lösung.

Inertes Gas	Löslichkeitskoeffizient
SF ₆	0,0024
Ethan	0.0259
Cyclopropan	0,16
Halothan	0,64
Diethylether	9
Aceton	250

Tabelle 3: Löslichkeitskoeffizienten der verwendeten inerten Gase

Ein Computeralgorithmus berechnet also aus den ihm zur Verfügung stehenden Variablen und Konstanten die Retention und Exkretion sechs unterschiedlicher inerter Gase. Das Programm überprüft durch Abgleich mit gemessenen Werten die Korrektheit der eigenen Berechnungen. Hierbei kommt das Verhältnis zwischen arteriellem und venösem Gasanteil für die Retention und das Verhältnis zum expiratorischen Anteil zum Tragen. Dieser „Qualitätsfaktor“ wird als Remaining Sum of Squares bezeichnet. Die Berechnungen für die Ventilations/Perfusions-Verteilungen 50 imaginärer Lungenkompartimente werden dann im Folgenden anhand dieser Daten ausgeführt.

2.2.1.4.2 Durchführung der MIGET am Patienten

Die sechs zu applizierenden inerten Gase wurden in einer sterilen NaCl-Infusion aufgelöst. Dazu wurden auf sterile Weise die Gase SF₆, Ethan und Cyclopropan in die Infusion eingeblasen und durch Schütteln äquilibriert. Die Gase Halothan, Diethylether und Aceton wurden in die Infusion injiziert. Diese sterile Lösung wurde den Patienten über eine Infusionsleitung ohne Tropfenfalle jedoch mit einem Blasenfilter im Ruhezustand in den peripheren Venenzugang mit einer Rate von 200 ml/h für 30 Minuten infundiert, um die Entwicklung eines Gleichgewichtes zwischen Retention und Elimination der inerten Gase zu ermöglichen. Die Proben für die

MIGET-Bestimmung wurden abgenommen nach der Anfangsruhephase (Basismessung), während der NO-Inhalation und 60 min nach der Treprostinil-Inhalation. Zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten wurden folgende Proben gesammelt: 10 ml pulmonalarteriell Blut abgenommen aus dem Swan-Ganz-Katheter, 10 ml arterielles Blut aus dem Zugang in der Arteria femoralis und 20 ml der exhalieren Atemgase. Es wurden 50 ml Glasspritzen verwendet, die gasdicht und für die Blutproben heparinisiert waren.

Die Probenentnahmen der exhalieren Atemgase der Patienten erfolgten durch eine vorgeheizte 50 ml Glasspritze aus einer gewärmten Gasmischbox. Die Proben wurden direkt in den Chromatographen injiziert und dort ausgewertet.

Für die Auswertung der inerten Gase aus den Blutproben mussten diese hingegen erst extrahiert werden. Hierfür wurden die Glasspritzen für die Blutproben vor und nach der Entnahme gewogen, dann mit 30 ml Stickstoffgas (N₂) (ECD- Qualität) überschichtet und bei 38°C im Schüttelwasserbad (135 min⁻¹) für 40 Minuten inkubiert. Nach dieser Zeit stellte sich ein Gleichgewicht zwischen gasförmiger und flüssiger Phase ein. Dieses war abhängig von der Löslichkeit des Gases; je nach jeweiligem Löslichkeitskoeffizienten (s.o.). Die Äquilibrierungszeiten wurden durch Wagner et al. [1974] durch Vorversuche ermittelt.

Im Folgenden wurde das Gesamtvolumen der Spritzen gemessen und der Gasüberstand in eine luftdichte, vorgeheizte (38°C) 30 ml Glasspritze geleitet. Dieser Gasüberstand wurde daraufhin der gaschromatographischen Analyse zugeführt.

Bei der gaschromatographischen Auswertung der inerten Gase wurde unterschiedlich vorgegangen. Die Analyse der Gase SF₆ und Sauerstoff erfolgte durch einen ECD (electron capture detector). Dieser enthält einen Betastrahler (Ni), dessen Elektronenemission dauerhaft gemessen wird. Elektronen werden mittels durchfließenden Analysesegases absorbiert, so dass ein Abfall des Elektronenstrahlsignals entsteht. Die folgende Spannungsänderung wird an einen angeschlossenen Integrator weitergeleitet.

Die Gase Ethan, Cyclopropan, Halothan, Diethylether und Aceton werden von einem FID (flame ionization detector) gemessen. Dieser Detektor analysiert Kohlenwasserstoffverbindungen, indem die aufgebrauchten Gase in einer Wasserstoffflamme verbrannt werden und die entstehenden Ionen daraufhin ein

elektrisches Signal auslösen. Dieses Signal wird an einen Integrator weitergeleitet und ausgewertet.

2.2.1.4.3 Auswertung der durch die MIGET gewonnenen Daten

Das von Wagner PD entwickelte Fortran-Programm ermöglichte die Berechnung der V/Q- Verhältnisse der 50 imaginären Lungenkompartimente.

Das Programm benötigte die aus der Berechnung der Gaschromatographen gewonnenen Peakhöhen der einzelnen Gase, die Probengewichte und deren Gesamtvolumina. Zudem benötigte das Programm zur Analyse das Herzzeitvolumen, den Hämatokrit- und Hämoglobingehalt, die Löslichkeitskoeffizienten der inerten Gase und die arteriellen und gemischtvenösen Blutgase (pO_2 , pCO_2 , pH). Das Fortran-Programm ermöglichte die Darstellung der zwei wichtigen Anteile „Ventilation“ und „Perfusion“, indem es die V/Q- Verhältnisse berechnete.

2.3 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft® Excel und der Statistiksoftware SPSS Statistics (Version 17) wurden die erhobenen Daten statistisch ausgewertet und dem jeweils der Fragestellung angepassten Verfahren der deskriptiven und analytischen Statistik unterzogen. Es wurde der zweiseitige Student t-Test für gepaarte Stichproben und unabhängige Stichproben verwendet.

Der Student t-Test prüft die Signifikanz von Unterschieden beim Vergleich stetiger Messwerte, indem die Gleichheit bzw. Verschiedenheit von zwei Stichproben anhand der Differenz ihrer Erwartungswerte gemessen wird. Für die Anwendung dieses Tests wird zumindest eine hinreichende Normalverteilung aller untersuchten Größen und Gleichheit der Varianzen der Stichproben vorausgesetzt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet und mit einem Sternchen (*) markiert.

Die Darstellung der Messwerte erfolgte einerseits als Mittelwerte plus/minus Stichprobenfehler (SEM=Standardfehler des Mittelwertes) bzw. 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und andererseits mittels Boxplots (Kastendiagramme) mit den Maßzahlen Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum, Maximum und Extremwerte.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

19 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Davon waren 11 Patienten weiblich und 8 Patienten männlich. Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten in den einzelnen Kollektiven gibt Tabelle 4.

<u>Krankheit</u> Geschlecht	Anzahl
CTEPH (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie)	8
ILD (Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen)	7
PAH (Pulmonal arterielle Hypertonie)	4
Zusammen	19
Frauen	11
Männer	8

Tabelle 4: Übersicht über die Studienpopulation.

3.2 Anthropometrische Daten

3.2.1 Allgemeines

Die anthropometrischen Daten (vgl. Tabelle 5) zeigen hinsichtlich Alter, Körpergröße und Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden größeren Gruppen, den Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und denen mit pulmonaler Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).

		GESAMT	CTEPH	ILD	PAH	p
Alter	Jahre	63,0	62,1	65,7	60,0	0,609
	± SEM	2,9	5,0	4,5	6,9	
Körpergröße	cm	168,5	168,6	171,4	163,0	0,506
	± SEM	1,8	2,2	3,6	3,2	
Körpergewicht	kg	75,2	75,5	76,9	71,8	0,833
	± SEM	2,9	4,5	4,4	8,0	

Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Studienpopulation.

Mittelwerte ± SEM (Standardfehler des Mittelwertes). CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, ILD = pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen CTEPH Und ILD. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

3.2.2 Hämodynamik

Bei der Auswertung der hämodynamischen Parameter der gesamten Studienpopulation (n=19) zeigte sich, dass die Parameter mPAP und PVR sowohl nach der NO- als auch nach der Treprostinil-Inhalation sehr signifikante Differenzen im Bezug zur Baseline aufwiesen. Bei den übrigen Parametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabellen 6 und 7).

		Baseline	NO	p
mPAP	mmHg	44,9	38,6	0,003*
	± SEM	3,5	3,2	
mSAP	mmHg	88,5	86,4	0,077
	± SEM	3,0	3,2	
HR	Schläge/min	81,2	80,3	0,550
	± SEM	2,9	3,4	
PAWP	mmHg	7,7	7,7	1,000
	± SEM	0,7	0,8	
CO	l/min	4,7	4,8	0,338
	± SEM	0,3	0,3	
SaO₂	%	92,2	91,9	0,776
	± SEM	0,9	1,3	
SvO₂	%	65,3	66,0	0,663
	± SEM	1,7	1,7	
PVR	(dyn*s)/cm ⁵	697,6	568,2	0,004*
	± SEM	90,7	75,0	
SVR	(dyn*s)/cm ⁵	1.500,3	1.457,6	0,434
	± SEM	103,8	102,8	

Tabelle 6: Hämodynamik-Werte der Baseline und nach NO-Inhalation der Studienpopulation.

Mittelwerte ± SEM der Baseline und nach NO-Inhalation. mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, HR: Herzfrequenz, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, CO: Herzminutenvolumen, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen Baseline und NO- Inhalation. Die Differenzen der hämodynamischen Parameter aus Rechtsherzkatheter-Testungen mittels Pulmonalis-Einschwemmkatheter waren bei den Parametern mPAP und PVR statistisch sehr signifikant und bei den restlichen Parametern nicht signifikant.

		Baseline	TRE	p
mPAP	mmHg	44,9	36,7	0,000*
	± SEM	3,5	3,1	
mSAP	mmHg	88,5	86,3	0,269
	± SEM	3,0	3,0	
HR	Schläge/min	81,2	81,0	0,939
	± SEM	2,9	3,3	
PAWP	mmHg	7,7	8,2	0,235
	± SEM	0,7	0,7	
CO	l/min	4,7	4,7	0,857
	± SEM	0,3	0,2	
SaO₂	%	92,2	90,9	0,094
	± SEM	0,9	1,0	
SvO₂	%	65,3	67,0	0,205
	± SEM	1,7	1,2	
PVR	(dyn*s)/cm ⁵	697,6	528,1	0,000*
	± SEM	90,7	73,6	
SVR	(dyn*s)/cm ⁵	1.500,3	1.452,6	0,366
	± SEM	103,8	80,2	

Tabelle 7: Hämodynamik-Werte der Baseline und nach Treprostinil-Inhalation der Studienpopulation.

Mittelwerte ± SEM der Baseline und 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation. mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, HR: Herzfrequenz, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, CO: Herzminutenvolumen, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation. Die Differenzen der hämodynamischen Parameter aus Rechtsherzkatheter-Testungen mittels Pulmonalis-Einschwemmkatheter waren bei den Parametern mPAP und PVR statistisch sehr signifikant und bei den restlichen Parametern nicht signifikant.

3.2.2.1 Pulmonalarterieller Mitteldruck

Die mittleren pulmonalarteriellen Mitteldruckwerte sinken nach NO-Inhalation im Vergleich zum Ausgangswert ab. 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation lässt sich ein noch stärkeres Absinken verzeichnen (vgl. Abbildung 4).

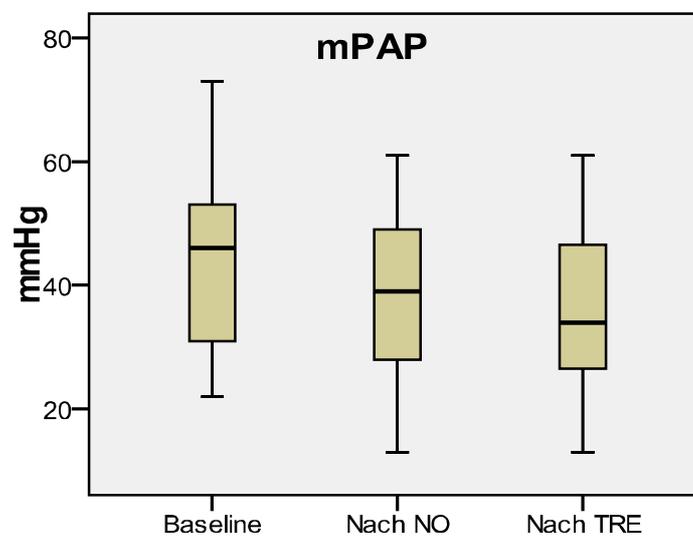


Abbildung 4: Messergebnisse des Parameters pulmonalarterieller Mitteldruck für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum. mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Mitteldruck, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.2 Systemischer arterieller Mitteldruck

Die mittleren systemischen arteriellen Mitteldruckwerte sinken leicht nach NO-Inhalation und noch geringer 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation (vgl. Abbildung 5).

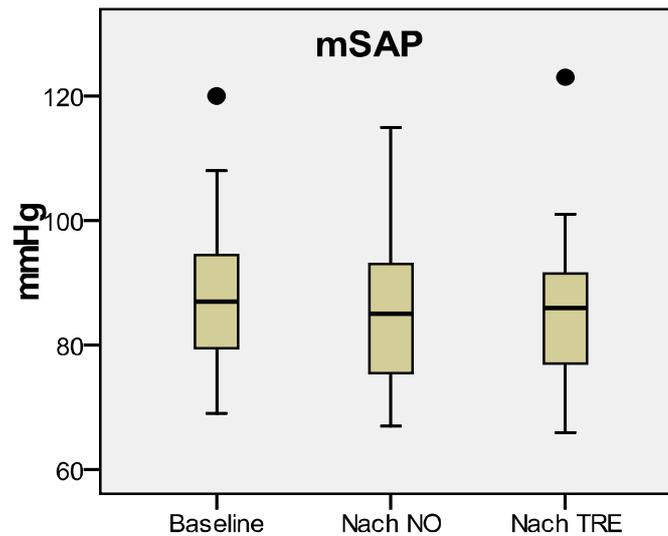


Abbildung 5: Messergebnisse des Parameters systemischer arterieller Mitteldruck für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. mSAP: mittlerer systemischer arterieller Mitteldruck, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteneinhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.3 Herzminutenvolumen

Das mittlere Herzminutenvolumen steigt nach NO-Inhalation leicht und 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation geringer an (vgl. Abbildung 6).

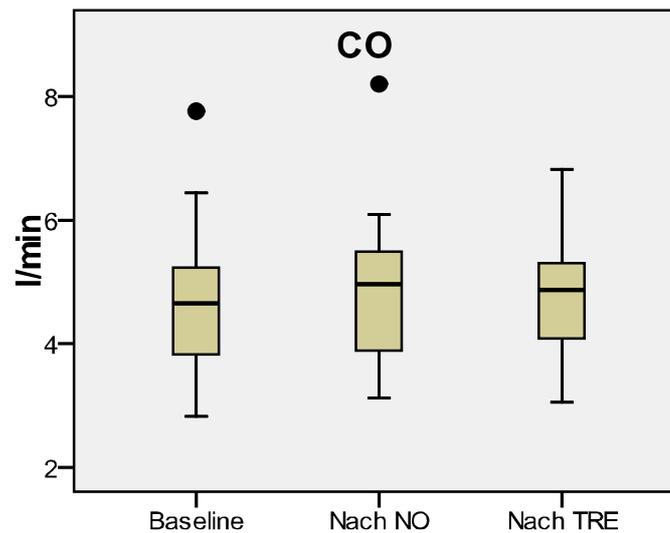


Abbildung 6: Messergebnisse des Parameters Herzminutenvolumen für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. CO: mittleres Herzminutenvolumen, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.4 Pulmonal vaskulärer Widerstand

Der mittlere pulmonal vaskuläre Widerstand sinkt nach NO-Inhalation ab. Ein verstärkteres Absinken lässt sich 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation messen (vgl. Abbildung 7).

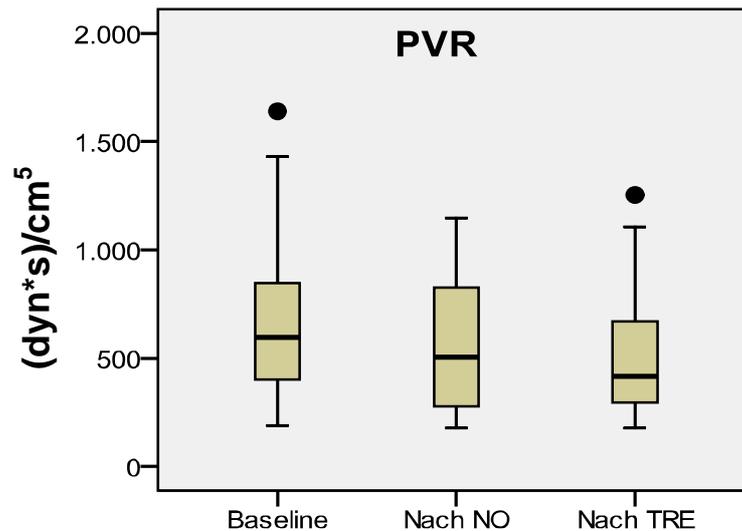


Abbildung 7: Messergebnisse des Parameters pulmonal vaskulärer Widerstand für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. PVR: mittlerer pulmonal vaskulärer Widerstand, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteneinhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.5 Systemischer vaskulärer Widerstand

Die Messwerte für den mittleren systemischen vaskulären Widerstand zeigen nach NO-Inhalation ein leichtes Absinken des mittleren Widerstandes, hingegen 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation nahezu keine Veränderungen (vgl. Abbildung 8).

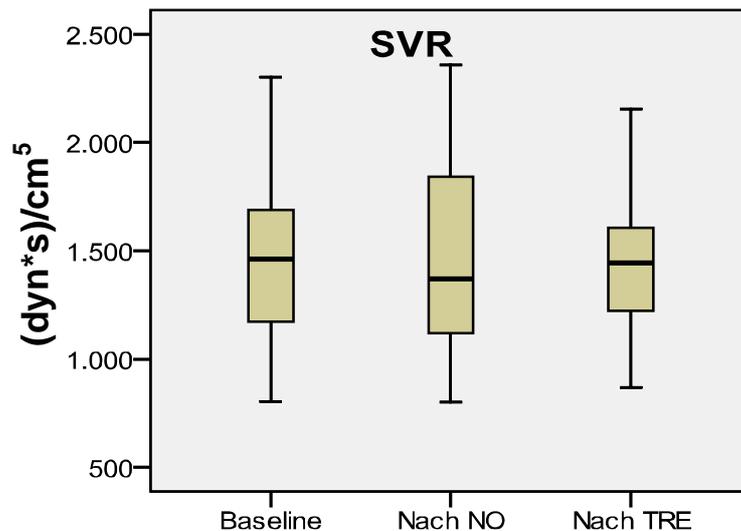


Abbildung 8: Messergebnisse des Parameters systemischer vaskulärer Widerstand für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum. SVR: mittlerer systemischer vaskulärer Widerstand, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteneinhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.6 Herzfrequenz

Die mittleren Herzfrequenz-Messwerte zeigen keine Veränderungen nach NO-Inhalation und ein leichtes Abfallen 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation (vgl. Abbildung 9).

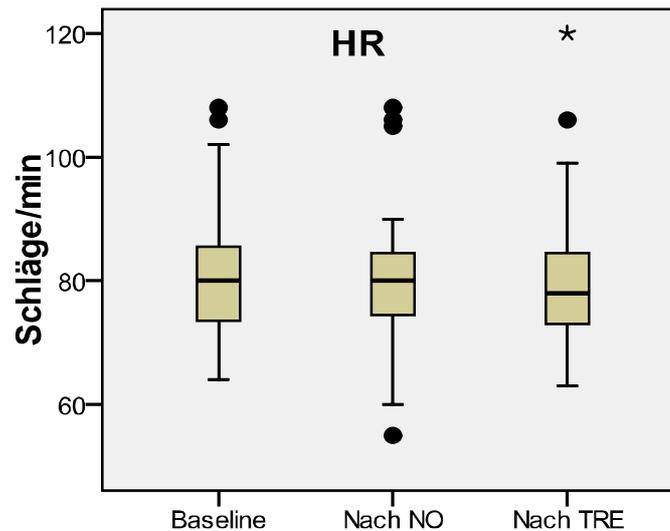


Abbildung 9: Messergebnisse des Parameters Herzfrequenz für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. HR: mittlere Herzfrequenz, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.7 Pulmonal-arterieller Verschlussdruck

Die mittleren pulmonal-arteriellen Verschlussdruckwerte weisen sowohl nach NO-Inhalation als auch 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation eine leichte Steigerung auf (vgl. Abbildung 10).

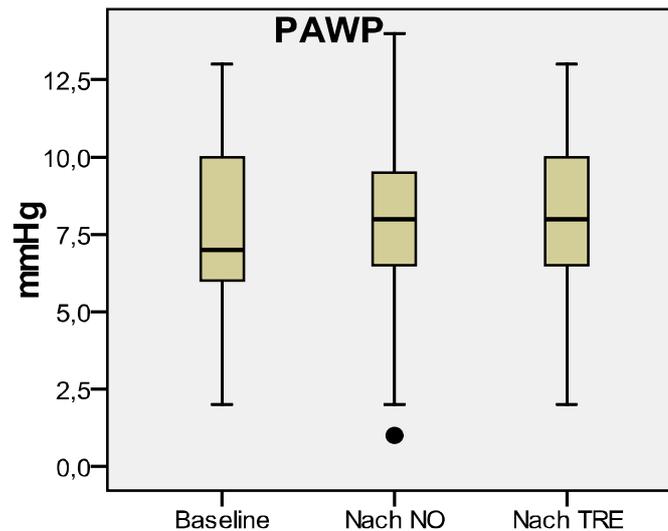


Abbildung 10: Messergebnisse des Parameters pulmonal-arterieller Verschlussdruck für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwert. PAWP: mittlerer pulmonal-arterieller Verschlussdruck, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteneinhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.8 Arterielle Sauerstoffsättigung

Die mittleren Sauerstoffsättigungswerte zeigen sich sowohl nach NO-Inhalation als auch 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation nahezu unverändert (vgl. Abbildung 11).

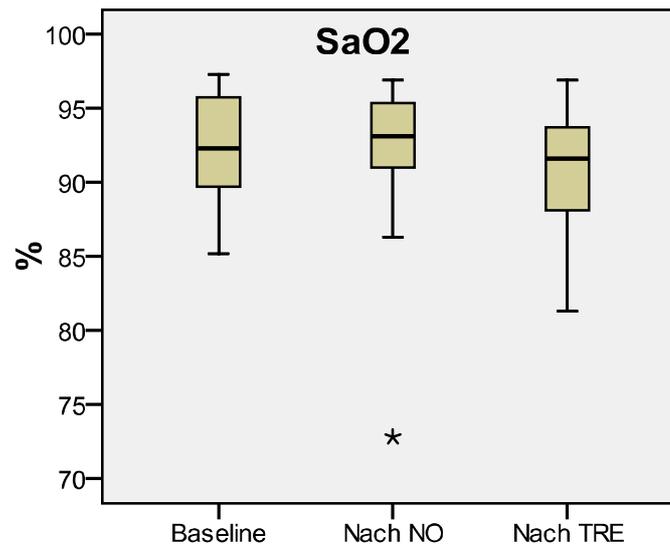


Abbildung 11: Messergebnisse des Parameters arterielle Sauerstoffsättigung für alle Patienten. Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwert. SaO₂: mittlere arterielle Sauerstoffsättigung, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.9 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Die mittleren Werte der zentralvenösen Sättigung steigen gering nach NO-Inhalation an. 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation lässt sich ein leicht erhöhter Anstieg verzeichnen (vgl. Abbildung 12).

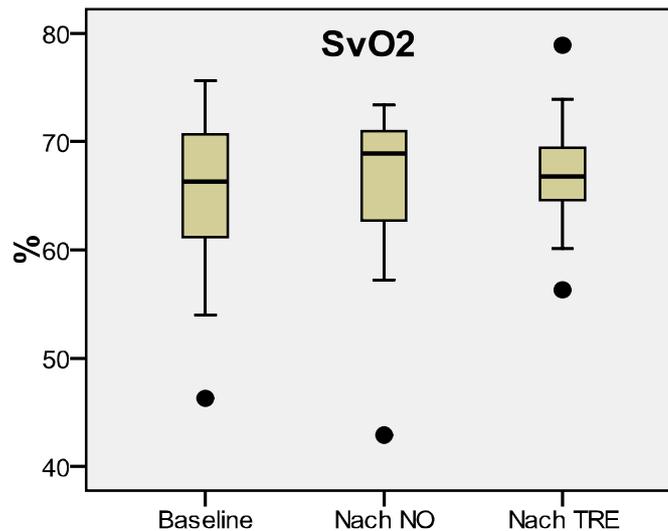


Abbildung 12: Messergebnisse des Parameters zentralvenöse Sauerstoffsättigung für alle Patienten.

Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. SvO2: mittlere zentralvenöse Sauerstoffsättigung, Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation.

3.2.2.10 Veränderungen der hämodynamischen Parameter nach NO- und Treprostinil-Inhalation im Vergleich zur Baseline

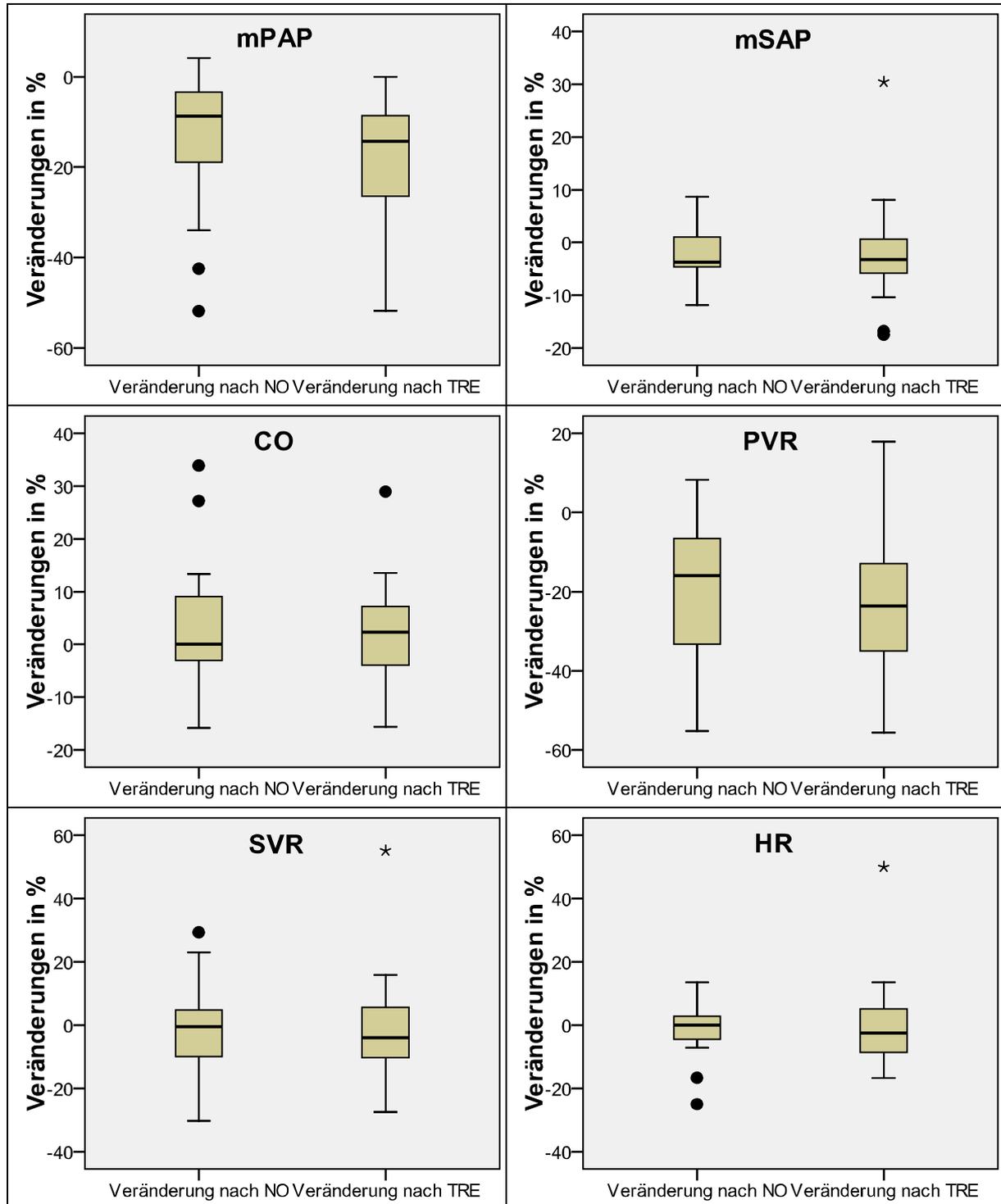
Bei dem gesamten Patientenkollektiv (n=19) waren die Veränderungen der hämodynamischen Messparameter nach NO-Inhalation im Vergleich zur Treprostinil-Inhalation nicht signifikant (vgl. Tabelle 8).

	NO inhalation	TRE inhalation	p
Change of mPAP [%]	-13,80	-17,96	0,137
± SEM	3,50	3,34	
Change of mSAP [%]	-2,35	-1,96	0,875
± SEM	1,20	2,36	
Change of CO [%]	3,26	2,00	0,710
± SEM	2,89	2,37	
Change of PVR [%]	-17,64	-22,74	0,269
± SEM	4,24	4,47	
Change of SVR [%]	-1,91	-0,12	0,702
± SEM	3,29	4,03	
Change of HR [%]	-1,25	0,34	0,730
± SEM	2,06	3,32	
Change of PAWP [%]	-0,49	9,77	0,099
± SEM	6,64	6,67	
Change of SaO₂ [%]	-0,31	-1,44	0,434
± SEM	1,32	0,85	
Change of SvO₂ [%]	1,82	3,39	0,360
± SEM	2,84	2,32	

Tabelle 8: Veränderungen der Hämodynamik-Werte der Studienpopulation in Prozent.

Mittelwerte ± SEM der Veränderungen nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation im Vergleich zum Basiswert. mPAP: pulmonaler arterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, CO: Herzminutenvolumen, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, HR: Herzfrequenz, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation. Die Differenzen der hämodynamischen Parameter aus Rechtsherzkatheter-Testungen mittels Pulmonalis-Einschwemmkatheter waren statistisch nicht signifikant.

Die Veränderungen bei den hämodynamischen Parametern nach der Applikation von NO bzw. Treprostinil werden in den nachstehenden Boxplots graphisch dargestellt (vgl. Abbildung 13).



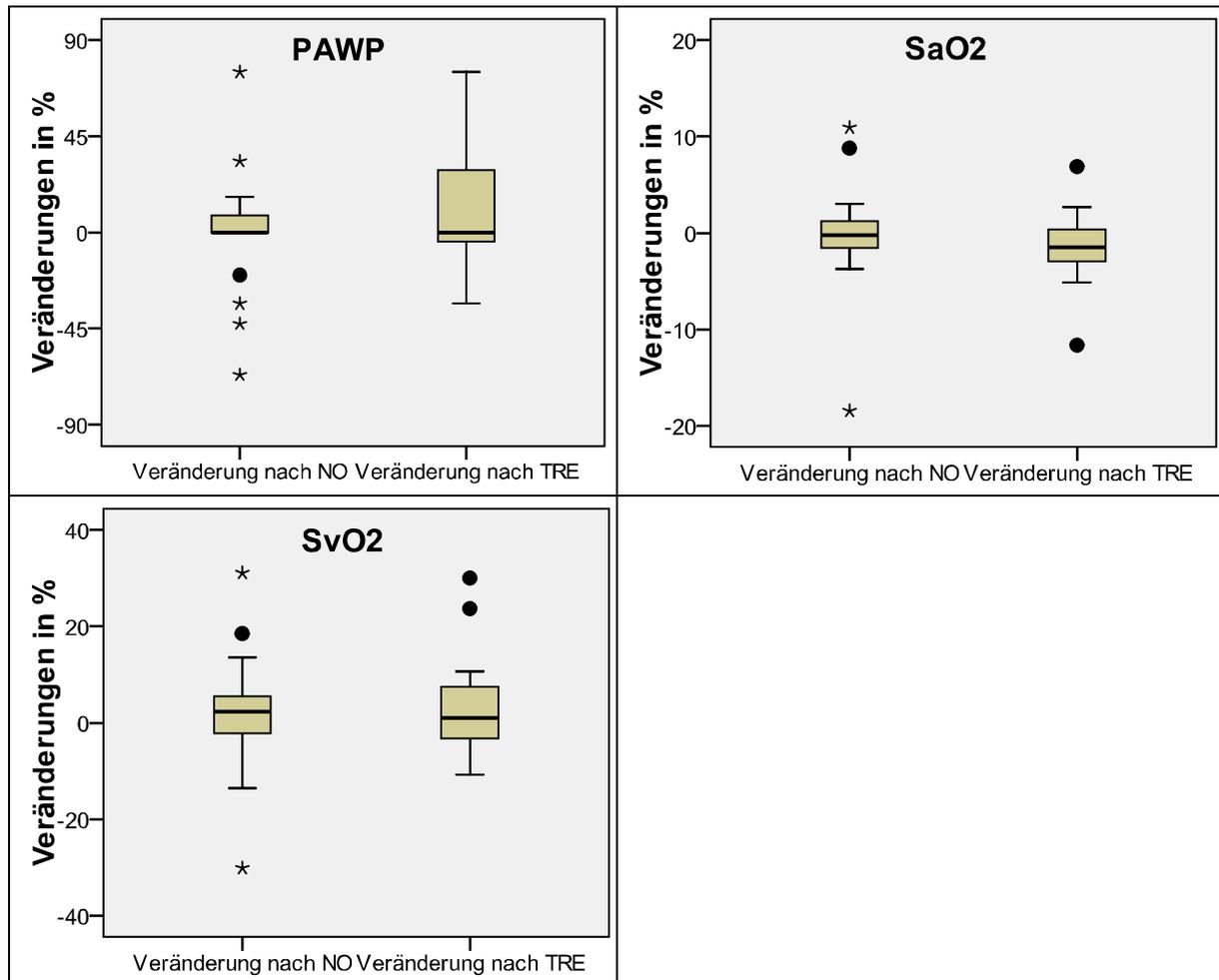


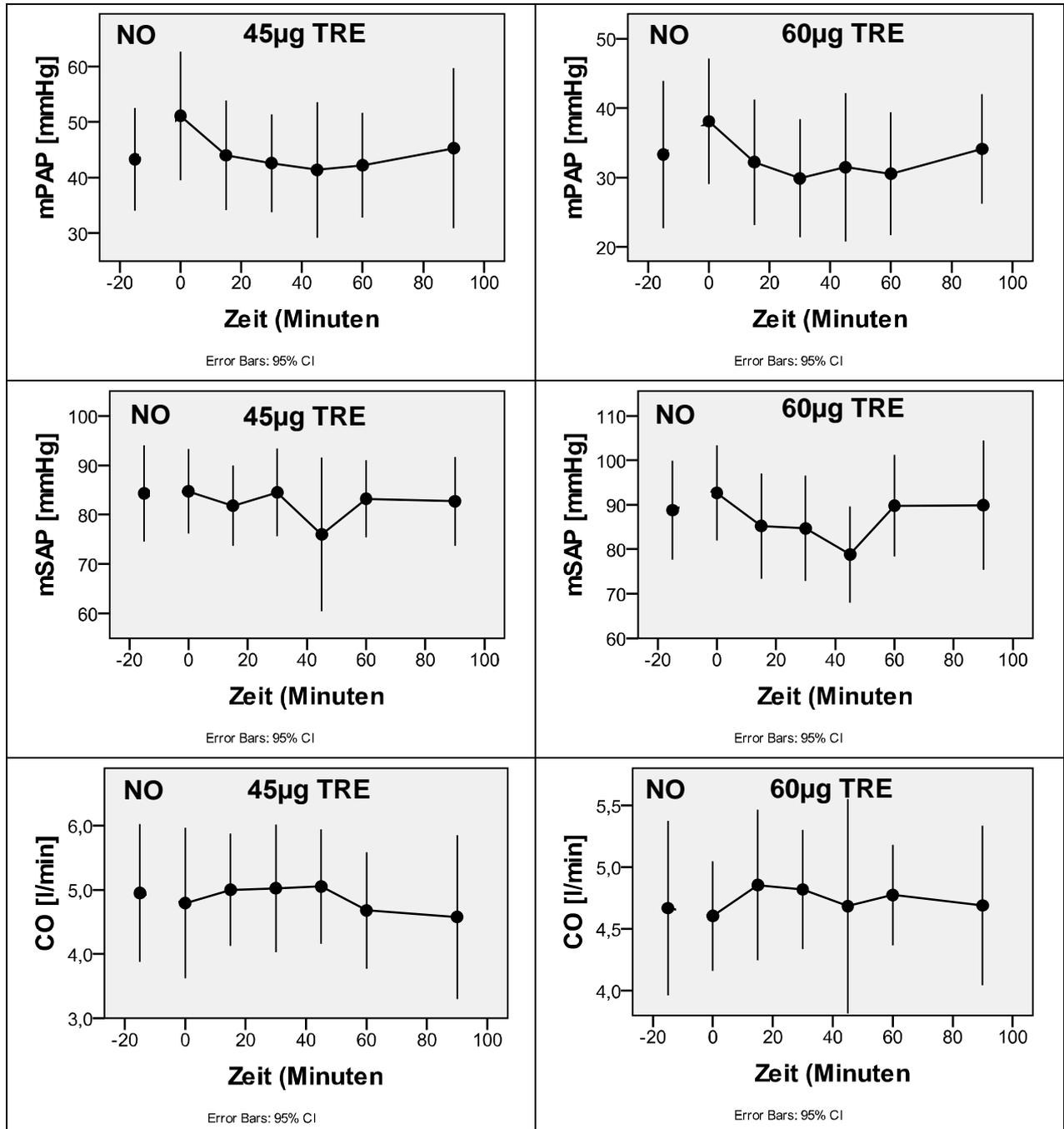
Abbildung 13: Veränderungen der Hämodynamikwerte nach NO- und Treprostinil-Inhalation im Vergleich zur Baseline.

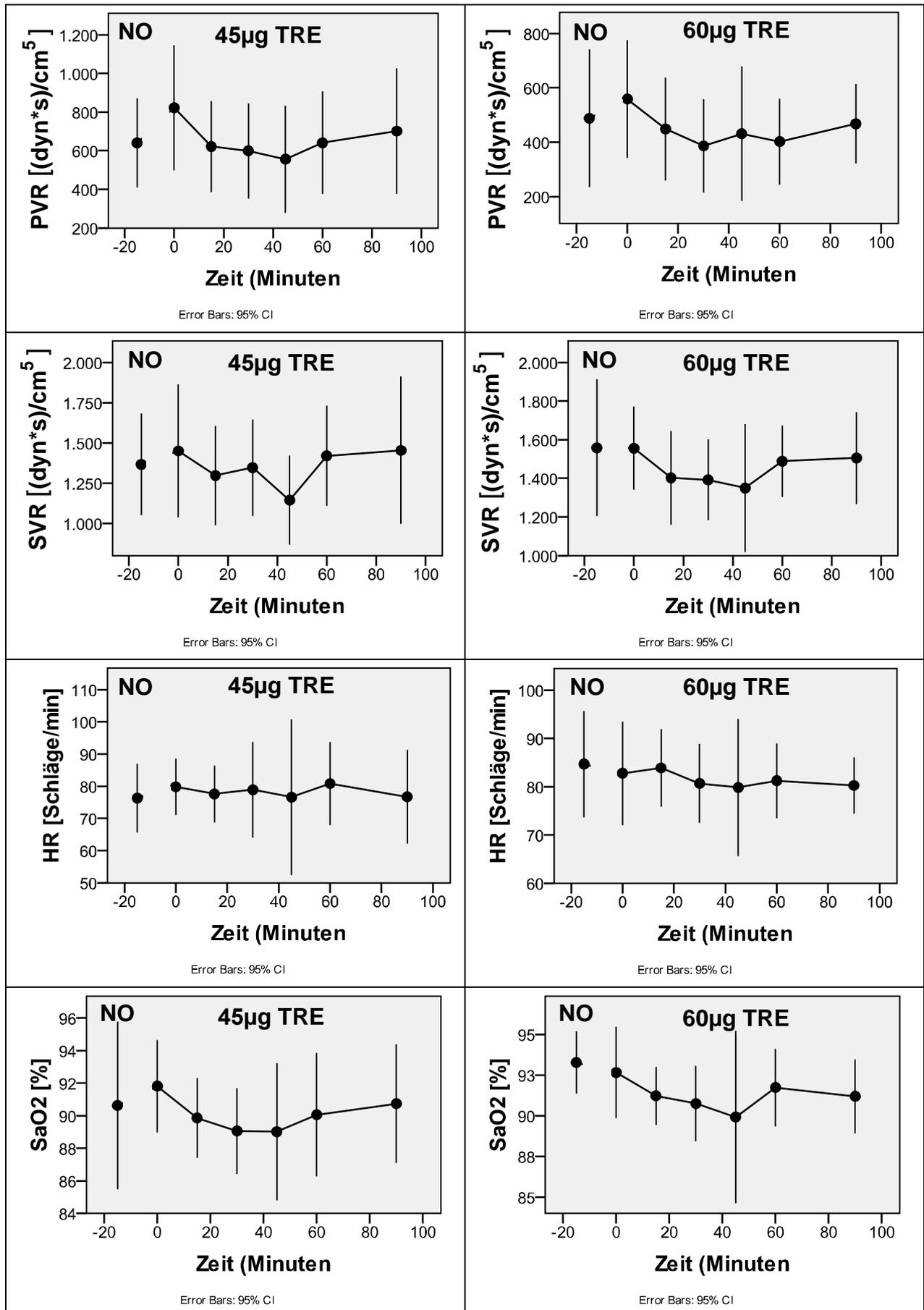
Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum und Maximum, Extremwerte. Veränderung nach NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation im Vergleich zur Baseline, Veränderung nach Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation im Vergleich zur Baseline. mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, HR: Herzfrequenz, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, CO: Herzminutenvolumen, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, p (s. Tabelle 7): Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation. Die Unterschiede zwischen den hämodynamischen Parametern nach der NO- bzw. Treprostinil-Inhalation sind statistisch nicht signifikant.

3.2.3 Vergleich der hämodynamischen Effekte zwischen den beiden Patientengruppen, die 45 bzw. 60 µg Treprostinil inhalierten

Die Abbildung 14 stellt die akuten Effekte der hämodynamischen Parameter nach NO-Inhalation und zum Vergleich 45 µg bzw. 60 µg Treprostinil-Inhalation graphisch dar. Die statistische Auswertung auf signifikante Unterschiede zwischen der Inhalation von 45 µg und 60 µg Treprostinil erfolgte mittels zweifaktorieller

univarianter Varianzanalyse mit Messwiederholungen. Die untersuchten hämodynamischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Dosisverabreichungen 45 µg bzw. 60 µg Treprostinil.





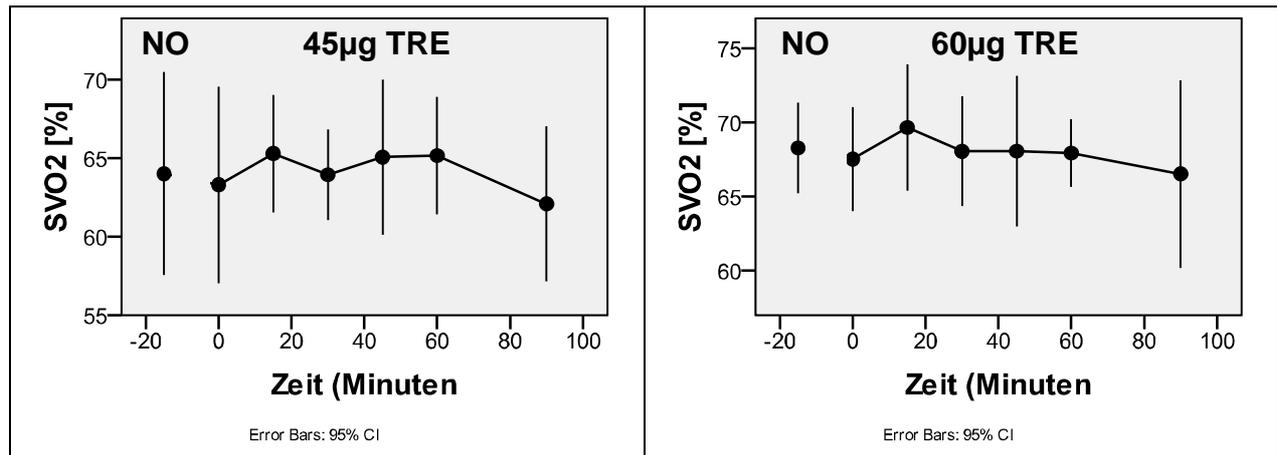


Abbildung 14: Vergleich der hämodynamischen Effekte nach NO- und 45 bzw. 60µg Treprostinilinhalation.

Mittelwerte, \pm 95% Konfidenzintervall. Die hämodynamischen Daten mPAP: pulmonaler arterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, CO: Herzminutenvolumen, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, HR: Herzfrequenz, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung werden dargestellt nach NO-Inhalation und nach Inhalation von 45 bzw. 60µg Treprostinil zu den Zeitpunkten Baseline (0 min), 15, 30, 45, 60 und 90 min. Keine signifikanten Veränderungen durch die Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Treprostinil im Laufe der Messzeitpunkte.

3.2.4 Auswertung der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge mittels MIGET (multiple inert gas elimination technique)-Technik

Die MIGET-Untersuchung gilt als Goldstandard für die Auswertung intrapulmonaler Ventilations/Perfusions-Verhältnisse. Alle untersuchten Patienten litten an einer vorbestehenden Gasaustauschstörung. Nach Inhalation mit NO, dem Prototyp eines pulmonal und intrapulmonal selektiven Vasodilatators wurde das Ventilations/Perfusions-Verhältnis als Indikator für den Gasaustausch mittels MIGET-Technik ausgewertet und verglichen mit den Ventilations/Perfusions-Verhältnissen nach der Inhalation mit 45 µg (n=10) oder 60 µg (n=9) Treprostinil.

3.2.4.1 Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Gesamtkollektivs

Die Auswertungen der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt der Baseline, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen Baseline und NO und ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen Baseline und Treprostinil (vgl. Tabelle 9).

	Baseline	NO	p
Shunt Perfusion [%]	5,5	4,7	0,39
± SEM	1,1	1,0	
Low V/Q = 0 - 0,1 [%]	5,7	6,7	0,54
± SEM	1,5	1,9	
Normal V/Q = 0,1 - 10 [%]	88,1	87,9	0,94
± SEM	2,0	2,3	
High V/Q = 10 - > 100 [%]	0,8	0,6	0,35
± SEM	0,3	0,2	
	Baseline	TRE	p
Shunt Perfusion [%]	5,5	6,4	0,44
± SEM	1,1	1,3	
Low V/Q = 0 - 0,1 [%]	5,7	8,7	0,09
± SEM	1,5	2,0	
Normal V/Q = 0,1 - 10 [%]	88,1	84,3	0,09
± SEM	2,0	2,1	
High V/Q = 10 - > 100 [%]	0,8	0,6	0,19
± SEM	0,3	0,2	

Tabelle 9: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse der gesamten Studienpopulation (n=19).

Mittelwerte ± SEM der Baseline, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach Treprostini-Inhalation. Shunt-Perfusion: übermäßiger kapillärer Blutfluss, der nicht am pulmonalen Gasaustausch teilnimmt. Low V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0-0,1, Normal V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0,1-10. High V/Q: Totraum trägt nicht zum Gasaustausch bei. p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen Baseline und NO-Inhalation (oben) bzw. zwischen Baseline und Treprostini-Inhalation (unten). Die Ventilations/Perfusions-Verhältnisse zeigten für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.2.4.2 Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Patientenkollektivs, das 45 µg Treprostinil inhalierte (n=10)

Die Tabelle 10 und die Abbildung 15 veranschaulichen das Ventilations/Perfusions-Verhältnis in der Lunge von Patienten mit vorbestehenden Gasaustauschstörungen während einer Basismessung, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach 45 µg Treprostinil-Inhalation.

Alle Patienten zeigten einen hohen Shuntfluss bei der Basismessung. Nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach 45 µg Treprostinil-Inhalation wurden keine signifikanten Differenzen im Shuntfluss, in den Low V/Q- und High V/Q-Gebieten zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation verzeichnet. Ein signifikanter Unterschied lag in den Normal V/Q-Gebieten vor.

	Baseline	NO	TRE	p
Shunt-Perfusion [%]	6,04	5,04	6,11	0,220
± SEM	1,80	1,57	2,07	
Low V/Q = 0 - 0,1 [%]	5,77	7,11	9,28	0,150
± SEM	2,33	2,72	3,03	
Normal V/Q = 0,1 - 10 [%]	87,35	86,97	84,16	0,047*
± SEM	3,16	3,24	3,38	
High V/Q = 10 - >100 [%]	0,89	0,74	0,42	0,475
± SEM	0,37	0,43	0,17	

Tabelle 10: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in den Lungen der Patienten, die 45 µg Treprostinil inhalierten (n=10).

Mittelwerte ± SEM der Baseline, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach 45 µg Treprostinil-Inhalation. Shunt-Perfusion: übermäßiger kapillärer Blutfluss, der nicht am pulmonalen Gasaustausch teilnimmt. Low V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0-0,1, Normal V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0,1-10. High V/Q: Totraum trägt nicht zum Gasaustausch bei. p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation. Die Ventilations/Perfusions-Verhältnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme der Normal V/Q.

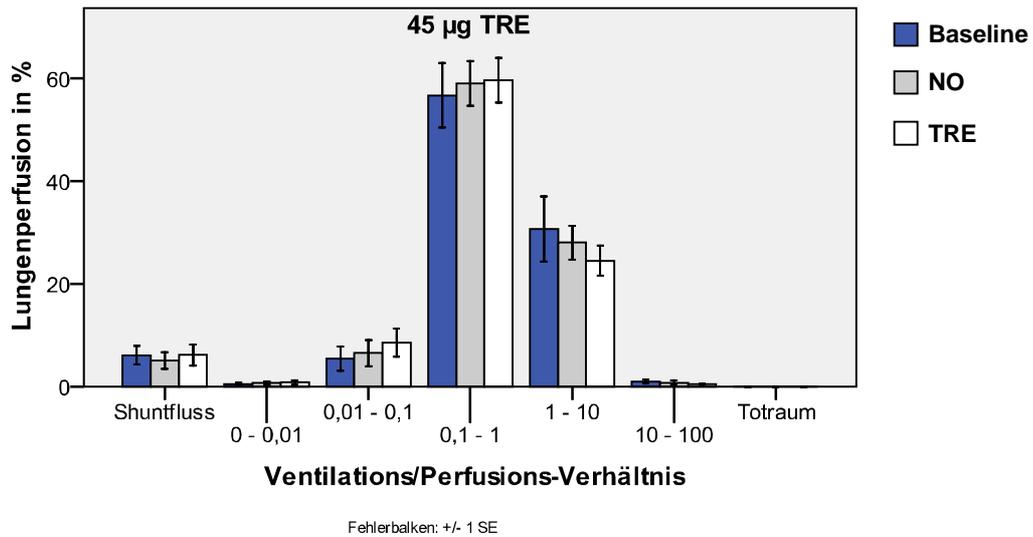


Abbildung 15: Messergebnisse der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach 45 µg Treprostinil-Inhalation.

Mittelwerte \pm SEM. Ventilations/Perfusions-Verhältnisse mit dem Shuntanteil und den Gruppen 0-0,01; 0,01-0,1; 0,1-1; 1-10; 10-100; >100. Anteil an der Lungenperfusion in Prozent. Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach 45µg Treprostinil-Inhalation.

3.2.4.3 Ventilations/Perfusions-Verhältnisse des Patientenkollektivs, das 60 µg Treprostinil inhalierte (n=9)

Die Tabelle 11 und die Abbildung 16 stellen das Ventilations/Perfusions-Verhältnis in der Lunge von Patienten mit vorbestehenden Gasaustauschstörungen während einer Basismessung, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach 60 µg Treprostinil-Inhalation dar.

Auch dieses Patientenkollektiv mit erhöhter Inhalationsdosis wies bei der Basismessung einen hohen Shuntfluss auf. Nach der Inhalation mit NO und 60 Minuten nach der Inhalation mit 60 µg Treprostinil konnten keine signifikanten Veränderungen im Shuntfluss, in dem Low V/Q-, Normal V/Q- und High V/Q-Gebieten zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation verzeichnet werden.

	Baseline	NO	TRE	p
Shunt-Perfusion [%]	4,80	4,34	6,78	0,051
± SEM	1,35	1,29	1,79	
Low V/Q = 0 - 0,1 [%]	5,53	6,23	7,97	0,584
± SEM	1,98	2,87	2,77	
Normal V/Q = 0,1 - 10 [%]	88,89	88,94	84,41	0,122
± SEM	2,43	3,29	2,63	
High V/Q = 10 - >100 [%]	0,80	0,50	0,82	0,082
± SEM	0,40	0,18	0,31	

Tabelle 11: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in den Lungen der Patienten, die 60 µg Treprostinil inhalierten (n=9).

Mittelwerte ± SEM der Baseline, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation. Shunt-Perfusion: übermäßiger kapillärer Blutfluss, der nicht am pulmonalen Gasaustausch teilnimmt. Low V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0-0,1, Normal V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0,1-10. High V/Q: Totraum trägt nicht zum Gasaustausch bei. p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen NO- und Treprostinil-Inhalation. Die Ventilations/Perfusions-Verhältnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

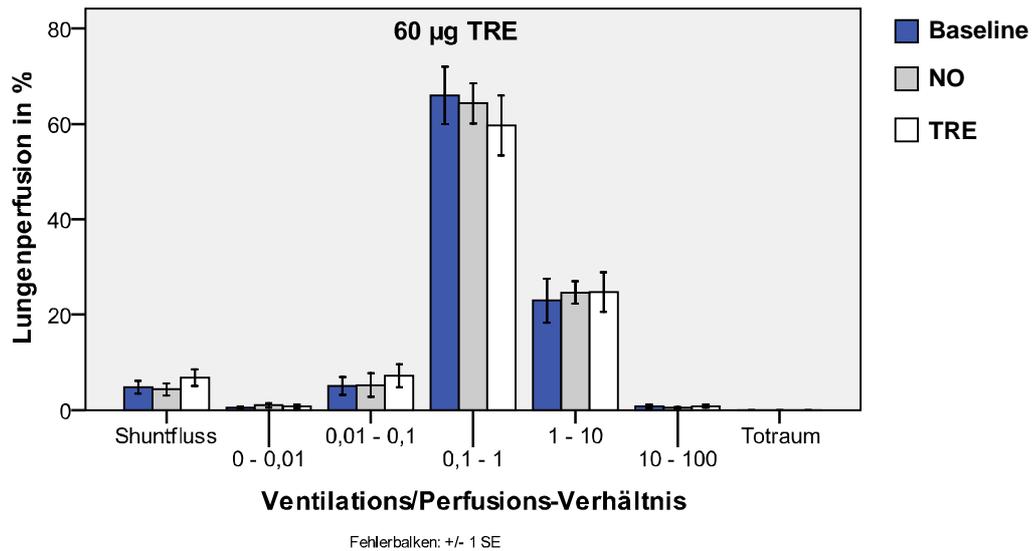


Abbildung 16: Messergebnisse der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach 60 µg Treprostinil-Inhalation.

Mittelwerte \pm SEM. Ventilations/Perfusions-Verhältnisse mit dem Shuntanteil und den Gruppen 0-0,01; 0,01-0,1; 0,1-1; 1-10; 10-100; >100. Anteil an der Lungenperfusion in Prozent. Baseline: Ausgangswert vor Beginn der Medikamenteninhalationen, NO-Inhalation: Messung unmittelbar nach NO-Inhalation, Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach 60 µg Treprostinil-Inhalation.

3.2.4.4 Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse der beiden Inhalationsdosen 45 µg und 60 µg miteinander

Die Tabelle 12 und die Abbildung 17 beschreiben den Vergleich der beiden Patientenkollektive, die jeweils 45 µg und 60 µg Treprostinil inhalierten, in Bezug auf die Ventilations/Perfusion-Verhältnisse. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Dosisverabreichungen dargestellt werden.

	45 µg TRE	60 µg TRE	p
Shunt-Perfusion [%]	6,11	6,78	0,451
± SEM	2,07	1,79	
Low V/Q = 0 - 0,1 [%]	9,28	7,97	0,756
± SEM	3,03	2,77	
Normal V/Q = 0,1 - 10 [%]	84,16	84,41	0,769
± SEM	3,38	2,63	
High V/Q = 10 - >100 [%]	0,42	0,82	0,166
± SEM	0,17	0,31	

Tabelle 12: Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse nach Treprostinil-Inhalation mit 45 µg (n=10) und 60 µg (n=9).

Mittelwerte ± SEM 60 Minuten nach Treprostinil-Inhalation mit 45 µg und 60 µg. Shunt-Perfusion: übermäßiger kapillärer Blutfluss, der nicht am pulmonalen Gasaustausch teilnimmt. Low V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0-0,1, Normal V/Q: Ventilations/Perfusions-Verhältnis von 0,1-10. High V/Q: Totraum trägt nicht zum Gasaustausch bei. p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen der Treprostinil-Inhalation mit 45 µg und 60 µg. Die Ventilations/Perfusions-Verhältnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

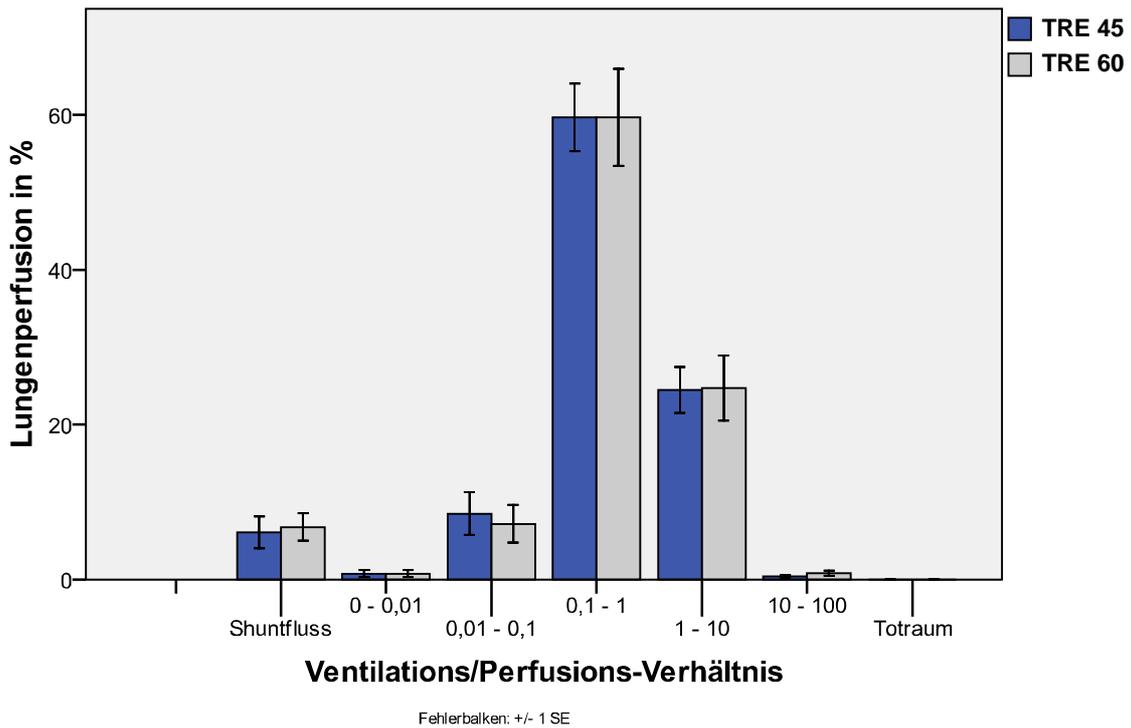


Abbildung 17: Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse nach Treprostinil-Inhalation mit 45 µg (n=10) und 60 µg (n=9).

Mittelwerte ± SEM. Ventilations/Perfusions-Verhältnisse mit dem Shuntanteil und den Gruppen 0-0,01; 0,01-0,1; 0,1-1; 1-10; 10-100; >100. Anteil an der Lungenperfusion in Prozent. Treprostinil-Inhalation: Messung 60 Minuten nach 45 µg und 60 µg Treprostinil-Inhalation.

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung der Studie

Die Therapiemöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie zeigten in den letzten Jahren große Fortschritte und klinische Effizienz, doch bis heute gibt es keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Allerdings konnten die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten verbessert werden durch die Einführung oraler und inhalativer Medikamente [Rubin, Galie, 2004].

Die Verabreichung von Prostazyklinanaloga war die erste spezifische Therapieoption in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Jene führen zu mehreren positiven Effekten wie eine potente Vasodilatation, antiproliferative Effekte im Gefäßsystem und eine Reduzierung der Thrombozytenaggregation [Clapp et al., 2002].

Das endogene Prostazyklin PGI_2 bewirkt nach der Bindung an seine Rezeptoren eine Bildung des Second-Messengers cAMP (zyklisches Adenosin-Monophosphat) und im Folgenden eine Relaxation der Gefäßmuskulatur und eine Vasodilatation der pulmonalarteriellen Gefäße [Narumiya et al., 1999].

Das bereits schon längere Zeit zugelassene inhalative Prostazyklinanalogon Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie seine Effektivität bei gleichzeitiger Sicherheit bewiesen [Olschewski et al., 2002].

Die praktische Handhabung dieser Therapie umfasst für die Patienten jedoch sehr einschränkende Maßnahmen; so müssen am Tag sechs bis neun Inhalationen mittels aufwendiger Aerosoltechnik jeweils 6-12 Minuten durchgeführt werden, weil die Wirkungsdauer der einzelnen Gaben mit 60-90 Minuten relativ kurz sind. Über Nacht erfolgt, um die Ruhephase der Patienten einzuhalten, eine therapeutische Pause [Ghofrani et al., 2005].

Das inhalative Prostazyklinanalogon Treprostinil dagegen besitzt eine längere Plasmahalbwertszeit als Iloprost [Laliberte et al., 2004], und es konnte gezeigt werden, dass hohe Dosen von Treprostinil (bis 90 μg) inhaliert werden konnten, ohne dass systemische Nebenwirkungen zu verzeichnen waren wie nach hochdosierten Iloprost-Inhalationen [Voswinckel et al., 2006]. Somit beschränkt sich die Anzahl der

Inhalationen auf bis zu vier pro Tag wobei die Inhalationsdauer sich jeweils auf weniger als 1 Minute beläuft.

Zwischen inhalativem Treprostinil und Iloprost wird außerdem ein Unterschied in der Rezeptorenbindung an die Prostaglandin-E-Rezeptoren (EP-Rezeptoren) und Prostaglandin-I-Rezeptoren (IP-Rezeptoren) vermutet. Prostanoid- und Prostazyklinanaloga binden selektiv an ihre acht Prostanoidrezeptoren, die dann den Second-Messenger aktivieren, was dann im Folgenden zu einer Vasokonstriktion oder Vasodilatation führt [Narumiya et al., 1999], wobei das Ergebnis abhängt von der Rezeptorart des Prostazyklinanalogons und der Rezeptorverteilung in den unterschiedlichen Gefäßbetten. Unterschiede in der Prostazyklinrezeptorspezifität und -aktivierung zwischen Treprostinil und Iloprost zusammen mit Gewebefestbindungscharakteristika könnten die bessere pulmonale Selektivität von Treprostinil erklären [Olschewski et al., 2004].

Als Prototyp für ein pulmonal und intrapulmonal selektiv wirkendes Medikament gilt NO. Durch den inhalativen Applikationsweg reichert sich NO pulmonal bevorzugt in gut belüfteten Alveolarbezirken an. Die Wirkung lässt sich dadurch erklären, dass über die Ventilation Widerstandsgefäße in belüfteten Arealen der Lunge von extravasal erreicht werden und die Dosierung der Vasodilatanz somit durch die regionale Ventilation bestimmt wird. Hieraus resultiert neben der gewünschten Abnahme des PVR ebenfalls eine Verbesserung der intrapulmonalen Perfusionsverteilung und des Gasaustausches. NO zeigt neben vasodilatativen Eigenschaften ebenfalls eine Thrombozytenaggregationshemmung und eine Hemmung inflammatorisch wirkender Zellen, die der Gefäßreaktion bei der pulmonalen Hypertonie möglicherweise zugrunde liegen. Eine Dauertherapie mit der Inhalation von NO ist nicht möglich, da es ein sehr labiles und reaktives Gas mit möglicher Toxizität darstellt. Zudem kann es bereits nach einer Anwendungsdauer von einigen Stunden nach Absetzen oder Pausieren zum sprunghaften Anstieg des PVR mit daraus folgenden akuten Dekompensationen (Reboundphänomen) führen [Grimminger et al., 2000].

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob die hochdosierte inhalative Applikation von Treprostinil zu Gasaustauschstörungen führt und die Ventilations/Perfusions (V/Q)-Arealen in der Lunge negativ beeinflusst. Wir

untersuchten Dosen von 45 µg und 60 µg, die sehr viel höher waren, als die Inhalationsdosen von inhalativem Iloprost (2,5-5 µg).

Verglichen wurde die inhalative Treprostinil-Inhalation mit der Verabreichung von inhalativem NO, das, wie oben beschrieben, als pulmonal und intrapulmonal selektiv wirksam gilt. Wir untersuchten, ob inhalatives Treprostinil ebenso pulmonal und intrapulmonal selektive Eigenschaften besitzt. Verschiedene Messparameter, die die Veränderungen in der pulmonalen und systemischen Hämodynamik nach der Inhalation widerspiegeln, wurden zueinander untersucht. Mit Hilfe der MIGET wurde der Gasaustausch nach den Inhalationen beurteilt.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Einschränkungen dieser Studie

Bezüglich der vorliegenden Studie muss folgende Einschränkung formuliert werden:

- Die Fallzahl des untersuchten Patientenkollektivs war zwar mit 19 Probanden gering. In Anbetracht der Tatsache aber, dass es sich bei der schweren pulmonalen Hypertonie um eine sehr seltene Erkrankung handelt, konnten aber vergleichsweise viele Patienten rekrutiert werden. Dies gelang dadurch, dass die Durchführung der Studie in einem spezialisierten Zentrum zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie stattfand.
- Für die Durchführung der MIGET- Bestimmungen mussten die Patienten neben dem Pulmonalkatheter einem weiteren invasiven Monitoring, der arteriellen Kathetereinlage, unterzogen werden. Zusätzlich mussten die Patienten verlängerte Zeit die Medikamenteninhalationen tolerieren, da für die MIGET- Analyse gleichzeitig Blutproben- und Gasprobenabnahmen erfolgten, die mehr Zeit in Anspruch nahmen.

4.2.2 Patientenauswahl

Das in die Studie eingeschlossenen Patientenkollektiv beinhaltet verschiedene Formen von präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Es stellt in Bezug auf Alter und Geschlecht das typische Profil von Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar. Die

allgemeinen anthropometrischen Daten wie Alter, Körpergröße und Körpergewicht zeigten bei den untersuchten Patienten recht einheitliche Werte. Alle diese Patienten benötigten eine Therapie aufgrund ihrer pulmonalen Hypertonie und spiegelten ein typisches Patientenkollektiv eines Zentrums für pulmonale Hypertonie wider.

4.3 Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach Inhalation mit Treprostinil

Die hochdosierte Inhalation von Treprostinil bei unserem Patientenkollektiv mit schon vorbestehenden Gasaustauschstörungen (Shuntperfusion bei Baseline 5,5%; Niedrig-V/Q-Perfusion 5,7%) wurde im Hinblick auf eine Erhöhung der Gasaustauschstörungen und auf die Verteilung der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge untersucht. Die vorbestehenden Gasaustauschstörungen bei unserem Patientenkollektiv mit ILD, CTEPH und PAH waren zurückzuführen auf Atemwegserkrankungen mit alveolärer Hypoventilation/Hypoxie mit folgender hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion (HPV), inflammatorische Prozesse mit vasokonstriktiven Lokalmediatoren oder Querschnittsverlegungen der Gefäße.

Die Inhalation eines hochkonzentrierten Aerosols kann zu Gasaustauschstörungen führen bzw. vorbestehende Gasaustauschstörungen verschlimmern, weil sich die kleinen Aerosolmengen mit dem hochdosierten Medikament lokal in den kleinsten Lungenabschnitten ablagern und somit die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV/Euler-Liljestrand-Mechanismus) in schlecht belüfteten Lungenabschnitten antagonisieren. Dies würde zu einem Anstieg des Shuntflusses und zu einem Anstieg der Niedrig-Ventilations/Perfusions-Areale führen. Wir untersuchten zwei unterschiedlich hohe Inhalations-Dosierungen, 45 µg und 60 µg, um evtl. Verschlechterungen im Gasaustausch durch die höhere Konzentration aufzudecken. Mittels MIGET-Technik, die als experimenteller Goldstandard zur Bestimmung der Verteilungen von Ventilations/Perfusions-Verhältnissen in der Lunge gilt [Hlastala, 1984], konnten die Verteilungen nach Treprostinil-Inhalation verglichen werden mit der Verteilung nach NO-Inhalation. Die Verteilungen nach NO-Inhalation wurden als Referenzwerte bestimmt, weil NO als intrapulmonal selektiv wirksames Medikament gilt [Walmrath et al., 1997].

Unsere Messungen konnten zeigen, dass nach der NO-Inhalation keine signifikanten Veränderungen des Shuntflusses und der Niedrig-V/Q-Perfusion zum Ausgangswert zu verzeichnen waren. Wir konnten zudem feststellen, dass auch nach der Inhalation von Treprostinil keine signifikante Erhöhung der Shuntperfusion und der Perfusion in den Niedrig-Ventilations-Perfusions-Arealen gemessen werden konnte und das Normal-V/Q-Verhältnis überwiegt. Auch die Fraktionen Normal- und Hoch-Ventilations-Perfusions-Areale zeigten keine signifikanten Erhöhungen bzw. Veränderungen. Zusammenfassend kann anhand unserer Messwerte und Ergebnisse festgehalten werden, dass auch die Treprostinil-Inhalation eine intrapulmonale Selektivität bewirkt. Dies spiegeln ebenfalls die nahezu unveränderten arteriellen Sauerstoffsättigungen nach der Treprostinil-Inhalation im Blut wider.

Auch in den beiden Untergruppen, die jeweils 45 µg bzw. 60 µg Treprostinil inhalierten, konnten wir beobachten, dass auch die Inhalationsdosis keinen Unterschied hervorrief [vgl. Tabelle 12, Abbildung 17]. In beiden Untergruppen kam es ferner nicht zu einer Erhöhung der Shuntfraktion und des Niedrig-Ventilations/Perfusions-Verhältnisses [vgl. Tabellen 10 und 11; Abbildungen 15 und 16].

Verschiedene vorhergegangene Studien untersuchten die möglichen Veränderungen des Gasaustausches und der V/Q-Verhältnisse nach der Inhalation von NO und inhalativem Prostazyklin bei diversen Lungenerkrankungen.

In einer Studie von Walmrath et al., 1996, konnte bei Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), die schwere Gasaustauschstörungen infolge von V/Q-Verteilungsstörungen (Shuntfluss 33,1%) aufwiesen, der Effekt der pulmonalen und intrapulmonalen Selektivität von NO und dem dort verglichenen inhalativen Prostaglandin I₂ gezeigt werden. Eine Erhöhung der arteriellen Sauerstoffsättigung konnte neben der Reduktion des Shuntflusses und der Umverteilung der Perfusion in Richtung Normal-V/Q-Areale die Verbesserung des Gasaustausches durch inhalatives Prostaglandin mittels MIGET demonstrieren.

Vergleichbare Ergebnisse konnten erstmals auch Roissant et al., 1993, bei ARDS-Patienten (Shuntfluss 36%) präsentieren. Nach inhalativer Anwendung mit NO konnten die V/Q-Verteilungen in der Lunge untersucht werden. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die durch das ARDS schweren

Gasaustauschstörungen mit einem bestehenden hohen Shuntanteil durch inhalatives NO durch die Anreicherung in gut ventilerten Lungenarealen in Verbindung mit einer Reduktion minderventilierter Areale und des Shuntflusses reduzieren lassen. Im Unterschied zu Walmrath et al. und unserer Studie wurde bei dieser Untersuchung der Vergleich zu NO mittels intravenös verabreichten Prostaglandin geführt. Hierbei ließen sich ein Anstieg des Shuntflusses und eine Verminderung der Normal-V/Q-Areale verzeichnen als Zeichen für eine nichtselektive pulmonale Vasodilatation.

Neben den Studien an ARDS-Patienten wurden die Wirkungen von inhalativem PGI₂ ebenfalls bei Patienten mit schwerer Pneumonie dargestellt. Walmrath et al., 1995, untersuchte den Effekt von inhalativem PGI₂ auf den Gasaustausch bei Pneumonie-Patienten ohne vorbestehende Lungenerkrankungen und verglich diese mit Pneumonie-Patienten, die eine vorbestehende Lungenfibrose aufwiesen. Bei den ursprünglich lungengesunden Pneumonie-Patienten konnten schon geringe Inhalationsdosen von PGI₂ den intrapulmonalen Shuntfluss signifikant von 36,9% auf 27,5% senken und somit den Gasaustausch verbessern. Die Pneumonie-Patienten, die an einer vorbestehenden Lungenfibrose litten, benötigten viel höhere Dosen des inhalativen PGI₂s, um eine Reduzierung des mPAP zu erreichen, was aber eine (nichtsignifikante) Erhöhung des Shuntflusses von 44,7% auf 49,4% zur Folge hatte.

Die pulmonal und intrapulmonal selektive Wirkung von NO und den inhalativen Prostaglandinen PGI₂ und PGE₁ konnte auch in experimentell durch Thromboxan A₂-Mimetika induzierter pulmonaler Hypertonie an Kaninchenlungen von Walmrath et al., 1997, dargelegt werden. Eine somit verursachte schwere Gasaustauschstörung mit einem Shuntfluss von >50% konnte durch die Inhalation von NO und der Prostaglandine PGI₂ und PGE₁ signifikant in folgender Reihenfolge reduziert werden: NO>PGI₂> PGE₁. Die durch die Inhalation der Medikamente gezielte Deposition in gutventilierte Alveolarbezirke (intrapulmonale Selektivität) verbessert den Gasaustausch durch eine optimale Anpassung des Perfusionsflusses an die Ventilation (Matching).

Eine weitere Studie [Schermuly et al., 2001] an experimentell erzeugter pulmonaler Hypertonie an Kaninchenlungen untersuchte die Kombination von inhalativem PGI₂ und nichtspezifischen PDE-Inhibitoren. Auch hier wurden u.a. die Veränderungen im Hinblick auf den Gasaustausch betrachtet. Eine durch Thromboxan A₂-Mimetika verursachte pulmonale Hypertonie mit gravierenden Gasaustauschstörungen

(Shuntfluss 54,9%) konnte nach inhalativer PGI₂-Inhalation nur eine geringe nichtsignifikante Verbesserung (geringerer Shuntfluss und V/Q-Verteilung in Richtung Normal-V/Q) für wenige Minuten erzeugen. Der Effekt konnte signifikant verbessert werden durch die zusätzliche inhalative Verabreichung von inhalativen PDE-Inhibitoren.

4.4 Positive Entwicklung der Hämodynamikparameter nach der Inhalation mit Treprostinil

Die Inhalation von Treprostinil zeigte eine ebenso signifikante Reduktion des mPAP ($p=0,000$) wie die NO-Inhalation ($p=0,003$) [vgl. Tabellen 6 und 7; Abbildung 4]. Ebenfalls eine signifikante Abnahme des PVR ließ sich nach der Treprostinil-Inhalation ($p=0,000$) wie nach der NO-Inhalation ($p=0,004$) feststellen [vgl. Tabellen 6 und 7; Abbildung 7].

Die signifikante Abnahme beider Hämodynamikparameter nach Treprostinil-Inhalation spricht für eine sehr gute pulmonalarterielle Gefäßdilatation wie nach der Inhalation des Prototyps NO.

Da gezeigt werden konnte, dass der mSAP und der SVR nach der NO- und Treprostinil-Inhalation keine signifikanten Unterschiede zum Basiswert aufwiesen [vgl. Tabellen 6 und 7; Abbildungen 5 und 8], kann man davon ausgehen, dass NO und inhalatives Treprostinil pulmonal selektiv wirksam sind und nicht auf den systemischen Blutkreislauf wirken. Durch inhalatives Treprostinil werden somit keine bedeutenden systemischen Nebenwirkungen hervorgerufen.

Unsere Ergebnisse decken sich auch mit Beobachtungen von Channick et al., 2006. Er konnte ebenfalls als akute Effekte für die NO- und Treprostinil-Inhalation (30 und 45 µg) eine signifikante Senkung des mPAP und PVR mit größerer Potenz der höheren Konzentration zeigen. Wie bei unserer Untersuchung lag die Wirkungsspitze bei 45 Minuten. Nichtsignifikante Veränderungen der systemischen Blutdruckverhältnisse wurden auch hier bestätigt.

In Analogie zu unseren Ergebnissen stehen auch die von Voswinckel et al., 2006, der die hämodynamischen Effekte von inhalativem Treprostinil mit inhalativem Iloprost in gleicher Dosierung (7,5 µg und zusätzlich in erhöhter Treprostinil-Dosierung von 15 µg) verglich. Beide Medikamente zeigten eine vergleichbar gute

pulmonal-vasodilatative Wirkung (Reduktion des mPAP und PVR) jedoch mit unterschiedlichem Zeitverlauf. Der maximale vasodilatative Effekt stellte sich nach Treprostinil-Inhalation signifikant später ein und dauerte ebenfalls signifikant länger an. Der SAP nach Treprostinil-Inhalation blieb unverändert, wohingegen der SAP nach Iloprost-Inhalation leicht abfiel.

Die arteriellen Sauerstoffsättigungen im Blut zeigten bei unseren Untersuchungen sowohl nach NO- als auch nach Treprostinil-Inhalation keine signifikanten Veränderungen [vgl. Tabellen 6 und 7; Abbildung 11]. Somit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Gasaustausch nach Treprostinil-Inhalation nicht negativ beeinflusst wurde. Auch das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz veränderten sich nicht relevant.

Ein signifikanter Dosiseffekt von 45 µg und 60 µg inhaliertem Treprostinil konnte in Bezug auf die hämodynamischen Parameter in dieser Studie nicht festgestellt werden.

4.5 Schlussfolgerung und Perspektive

Abschließend bleibt festzustellen, dass die Therapie mit Prostazyklinanaloga mit ihren vasodilatierenden Wirkungen auf das pulmonalarterielle Gefäßbett eine etablierte Therapieoption in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie darstellt. Besonders große Einschränkungen in ihrer Lebensqualität hatten die behandelten Patienten durch eine kontinuierliche Infusion oder durch sehr häufige Inhalationen. Die Inhalation von Treprostinil ist noch in der klinischen Entwicklung und zum jetzigen Zeitpunkt nur im Rahmen von klinischen Studien zulässig, bedeutet aber für die Patienten eine deutlich geringere Inhalationsfrequenz am Tag durch längere Wirkungsdauer im Vergleich zum inhalativen Prostazyklinanalogon Iloprost.

Ein großes Sicherheitsprofil, eine gute Verträglichkeit und Tolerabilität bei geringen oder fehlenden Nebenwirkungen zusätzlich zu einer verbesserten pulmonalen Hämodynamik konnten in dieser Studie demonstriert werden. Die ausgezeichnete Vasodilatation führte zu keinen Gasaustauschstörungen oder Verschlechterungen des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses bei unserem Patientenkollektiv. Inhalatives Treprostinil verfügt somit über ein vielversprechendes Potential als medikamentöse Therapieoption bei pulmonaler Hypertonie. Mögliche Effekte einer

Langzeitbehandlung mit inhalativem Treprostinil müssen aber noch in kontrollierten Studien an größeren Kollektiven überprüft werden.

Ebenfalls könnte im Verlauf untersucht werden, ob sich Gasaustauschstörungen durch eine Ko-Applikation von inhalativem Treprostinil und PDE-3/4-Inhibitoren verbessern lassen. Den Nachweis eines Synergismus zwischen inhalativem Iloprost und dem PDE-3/4-Inhibitor Zardaverin mit einer Verbesserung der V/Q-Verteilung in der Lunge konnte Schermuly et al., 2003, erbringen. Möglicherweise könnte durch die kombinierte Inhalation von Treprostinil und PDE-3/4-Inhibitoren eine höhere Wirkstoffkonzentration in den pulmonalen Gefäßen erzielt werden, was im Folgenden eine verstärkte Auswirkung auf die Hämodynamik und einen positiven Effekt auf die Gasaustauschstörungen hätte.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Das Prostazyklinanalogon Treprostinil ist für die Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie in Form einer kontinuierlich intravenösen und subkutanen Applikation zugelassen. Die Wirksamkeit einer inhalativen Prostazyklintherapie konnte schon in einer kontrollierten randomisierten Studie für Iloprost bestätigt werden. Die inhalative Verabreichung von Treprostinil wurde inzwischen entwickelt und zeigte eine länger andauernde pulmonale Vasodilatation und geringere systemische Nebenwirkungen als inhalatives Iloprost.

Ziel dieser Arbeit war zu zeigen, dass inhalatives Treprostinil als pulmonal und intrapulmonal selektiver Vasodilatator wirksam ist. Verglichen wurde es mit NO, welches als Prototyp der pulmonal und intrapulmonal selektiven Vasodilatation gilt. Es wurde Bezug genommen auf die pulmonale und systemische Hämodynamik. Zudem sollte untersucht werden, ob die Inhalation des hochkonzentrierten Treprostinil-Aerosols zu Gasaustauschstörungen führt und somit den Shuntfluss und die Niedrig-Ventilations/Perfusions-Areale (Low V/Q) in der Lunge erhöht.

Das Patientenkollektiv bestand aus 19 Patienten mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertension mit vorbestehenden Gasaustauschstörungen der Untergruppen CTEPH (n=8), ILD (n=7) und PAH (n=4). Den Patienten wurde zu Beginn ein Swan-Ganz-Katheter eingelegt und dann inhalierten sie zuerst 20 ppm NO gefolgt von 45 µg (n=10) oder 60 µg (n=9) Treprostinil. Das Ventilations/Perfusions-Verhältnis wurde zum Zeitpunkt der Anfangsruhephase, nach NO-Inhalation und 60 Minuten nach der Treprostinil-Inhalation mittels MIGET (multiple inert gas elimination technique) bestimmt. Die hämodynamischen Parameter wurden ebenfalls zu definierten Zeitpunkten aufgezeichnet.

In unseren Untersuchungen konnten wir ermitteln, dass es sowohl nach der NO-Inhalation als auch nach der Inhalation mit Treprostinil zu keiner Zunahme der

Shuntperfusion und der Perfusion der Niedrig-Ventilations/Perfusions-Areale (Low V/Q) kommt.

Unsere Messungen der hämodynamischen Parameter wiesen nach Treprostinil-Inhalation eine stärkere Reduktion des mPAP und des PVR als nach NO-Inhalation auf. Die Parameter des systemischen Blutkreislaufs mSAP und SVR zeigten sowohl nach Treprostinil- als auch nach NO-Inhalation keine signifikanten Unterschiede.

Gasaustauschstörungen und systemische Nebenwirkungen konnten im Rahmen dieser Studie nicht festgestellt werden. Somit stellte die Inhalation von inhalativem Treprostinil eine pulmonale und intrapulmonale Selektivität wie der Prototyp NO dar.

5.2 Summary

The prostacyclin analogue treprostinil is approved for treatment of pulmonary hypertension in form of subcutaneous and continuous intravenous application. The efficacy of inhalative prostacyclin in treatment of pulmonary hypertension has already been shown in a controlled randomised study for iloprost. The inhalative application of treprostinil has then been developed later on. In comparison with iloprost treprostinil proved out to cause a longer lasting vasodilatation and lesser systemic side effects.

By performing the study we wanted to show that inhalative treprostinil works as a pulmonary and intrapulmonary selective vasodilator. It has been compared to NO which is considered to be the prototype concerning pulmonary and intrapulmonary selective vasodilatation. In the study, both NO and treprostinil were compared with regard to their pulmonary and systemic hemodynamics. Moreover we intended to examine whether the inhalation of highly concentrated treprostinil aerosols leads to impairment of gas exchange and thus increases shuntflow and low-ventilation/perfusion areas in the lung.

The patient collective consisted of 19 patients suffering from severe pulmonary hypertension with pre-existing compromised gas exchange of the subgroups CTEPH (n=8), ILD (n=7) and PAH (n=4). At the beginning the patients received a Swan-Ganz catheter. After that they first inhaled 20 ppm NO followed by 45 µg or 60 µg treprostinil. The ventilation/perfusion distribution was determined by MIGET (multiple inert gas elimination technique) at baseline, after NO inhalation and 60 minutes after treprostinil inhalation. The hemodynamic parameters were also recorded at defined times.

Our examinations demonstrated that after NO inhalation as well as after inhalation of treprostinil there was no increase of the shuntflow or the perfusion of the low-ventilation/perfusion areas.

Our measurements pointed out a stronger reduction of mPAP and PVR after treprostinil inhalation than after NO inhalation. SVR and mSAP, parameters of the systemic blood circulation, didn't show significant differences after Treprostinil inhalation as well as after NO inhalation.

The inhalation of inhalative treprostinil presented the same pulmonary and intrapulmonary selectivity as the prototype NO. Like this disturbances of gas exchange and systemic side effects after treprostinil inhalation could be ruled out.

6 Literaturverzeichnis

Barst RJ, Langleben D, Frost OA, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR; STRIDE-1 Study Group. *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(4):441-7.

Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R; Beraprost Study Group. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2003;41(12):2119-25.

Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. *Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Chest. 2005;128(4):2599-603.

Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. *Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1433-7. Epub 2006 Sep 14.

Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. *Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;26(2):194-201.

Deng Z, Morse JH, Slager Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. *Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene*. Am J Hum Genet. 2000;67:737-44.

Evans JW, Wagner PD. *Limits of VA/Q distributions from analysis of experimental inert gas elimination*. J Appl Physiol 1977; 42:889-898.

Fagan KA, Badesch DB. *Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease*. Prog Cardiovasc Dis. 2002;45(3):225-34.

Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. *Role of endothelin-1 in lung disease*. Respir Res. 2001;2(2):90-101.

Farhi LE. *Elimination of inert gases by the lung*. Respir Physiol. 1967;3:1-11.

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. *Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Circulation. 1991;83(6):2038-47.

Gaine SP, Rubin LJ. *Primary pulmonary hypertension*. Lancet. 1998;352(9129):719-25.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219-63. Epub 2009 Sep 12.

Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J; Task Force. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J. 2004;25(24):2243-78.

Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, Held M, Hoeper MM, Kähler CM, Kaemmerer H, Klose H, Köllner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H. *Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010*. Dtsch Med Wochenschr. 2010 Oct;135 Suppl 3:S87-101. Epub 2010 Sep 22.

Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. *Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(8):1139-41.

Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Grimminger F, Seeger W. *Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalerteriellen Hypertonie*. Herz. 2005;30(4):296-302.

Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Weissmann N, Schermuly RT, Seeger W, Grimminger F. *Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies*. Cardiovasc Res. 2006;72(1):30-40.

Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. *Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. Ann Intern Med. 2002;136(7):515-22.

Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial*. Lancet. 2002;360(9337):895-900.

Grimminger F, Rose F, Ghofrani HA, Schermuly RT, Weissmann N, Olschewski H, Walmrath D, Seeger W. *[Inhalative strategies for improvement of pulmonary hemodynamics and gas exchange in sepsis and severe pulmonary hypertension]*. Z Kardiol. 2000 Jun;89(6):477-84.

Heck M, Fresenius M. *Repetitorium Anästhesiologie*. 6. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.

Hlastala MP. *Multiple inert gas elimination technique*. J Appl Physiol. 1984;56(1):1-7.

Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. *Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):858-63.

Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W. *A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol.;35(1):176-82.

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med. 2004;351(14):1425-36.

Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M. *Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers*. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44(2):209-14.

Mehta S. *Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required*. Chest. 2003;123(4):989-92.

Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. *Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide*. Lancet. 1995 Jul 1;346(8966):51-2.

Moncada S, Higgs EA. *Prostaglandins in the pathogenesis and prevention of vascular disease*. Blood Rev. 1987;1(2):141-5.

Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. *Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest. 2005;128(4):2393-9.

Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. *Prostanoid receptors: structures, properties, and functions*. Physiol Rev. 1999 Oct;79(4):1193-226.

Nathan SD. *Pulmonary hypertension in interstitial lung disease*. Int J Clin Pract. 2008;62(160):21-28

Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. *Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest. 2007;131(3):657-63.

Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, Behr J, Kleber FX, Seeger W. *Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial*. Ann Intern Med. 2000;132(6):435-43.

Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. *Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):600-7.

Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. *Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie*. Pneumologie. 2006;60(12):749-71.

Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A, Seeger W. *Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension*. Pharmacol Ther. 2004 May;102(2):139-53.

Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. *Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation*. Internist (Berl). 1999;40(7):696-709.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med. 2002;347(5):322-9.

Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. N Engl J Med. 2004;350(22):2257-64.

Rahn H. *A concept of mean alveolar air and the ventilation-bloodflow relationships during pulmonary gas exchange*. Am J Physiol. 1949;158:21-30.

Riley RL, Cournand A. *"Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs*. J Appl Physiol. 1949;1:825-847.

Roca J, Wagner PD. *Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique*. Thorax. 1993; 49: 815-824.

Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome*. N Engl J Med. 1993 Feb 11;328(6):399-405.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med. 2002;346(12):896-903.

Rubin LJ, Galie N. *Pulmonary arterial hypertension: a look to the future*. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):89S-90S.

Runo JR, Loyd JE. *Primary pulmonary hypertension*. Lancet. 2003;361(9368):1533-44.

Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD. *Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases*. Mayo Clin Proc. 2007;82(3):342-50.

Schermuly RT, Leuchte H, Ghofrani HA, Weissmann N, Rose F, Kohstall M, Olschewski H, Schudt C, Grimminger F, Seeger W, Walmrath D. *Zardaverine and aerosolised iloprost in a model of acute respiratory failure*. Eur Respir J. 2003 Aug;22(2):342-7.

Schermuly RT, Roehl A, Weissmann N, Ghofrani HA, Leuchte H, Grimminger F, Seeger W, Walmrath D. *Combination of nonspecific PDE inhibitors with inhaled prostacyclin in experimental pulmonary hypertension*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001 Dec;281(6):L1361-8.

Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D, Mandayam S, Ginzton LE, Brundage BH. *Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion*. J Am Coll Cardiol. 1997;30(2):343-9.

Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(6):800-4.

Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.

Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation. 2005;111(23):3105-11.

Troncy E, Francoeur M, Blaise G. *Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology*. Can J Anaesth. 1997;44(9):973-88.

Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, Gall H, Gessler T, Schmehl T, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Seeger W, Olschewski H. *Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies*. J Am Coll Cardiol. 2006;48(8):1672-81.

Wagner PD, Saltzman HA, West JB. *Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory*. J Appl Physiol. 1974;36(5):588-99.

Wagner PD, West JB. *Ventilation-Perfusion in Pulmonary gas exchange*. Academic press, New York.1980; 233-235.

Walmrath D, König R, Ernst C, Brückner H, Grimminger F, Seeger W. *Ventilation-perfusionrelationships in isolated blood-free perfused rabbit lungs*. J Appl Physiol.1992;72:374-82.

Walmrath D, Schermuly R, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. *Effects of inhaled versus intravenous vasodilators in experimental pulmonary hypertension*. Eur Respir J. 1997;10(5):1084-92.

Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W. *Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151(3 Pt 1):724-30.

Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. *Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Mar;153(3):991-6.

Zink W, Graf BM. *Der Pulmonalarterienkatheter*. Anästhesist. 2001 Aug;50(8):623-42; quiz 643-5.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Wirkungsmechanismen der gegenwärtigen Medikamentengruppen in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (entnommen aus Humbert et al. 2004).	15
Abbildung 2: Verteilung von Ventilations/Perfusions-Verhältnissen eines jungen, gesunden Probanden (entnommen aus Roca et Wagner, 1993).....	18
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Lunge an einem Kompartiment	26
Abbildung 4: Messergebnisse des Parameters pulmonalarterieller Mitteldruck für alle Patienten.	36
Abbildung 5: Messergebnisse des Parameters systemischer arterieller Mitteldruck für alle Patienten.....	37
Abbildung 6: Messergebnisse des Parameters Herzminutenvolumen für alle Patienten.	38
Abbildung 7: Messergebnisse des Parameters pulmonal vaskulärer Widerstand für alle Patienten.....	39
Abbildung 8: Messergebnisse des Parameters systemischer vaskulärer Widerstand für alle Patienten.....	40
Abbildung 9: Messergebnisse des Parameters Herzfrequenz für alle Patienten.	41
Abbildung 10: Messergebnisse des Parameters pulmonal-arterieller Verschlussdruck für alle Patienten.....	42
Abbildung 11: Messergebnisse des Parameters arterielle Sauerstoffsättigung für alle Patienten.	43
Abbildung 12: Messergebnisse des Parameters zentralvenöse Sauerstoffsättigung für alle Patienten.....	44
Abbildung 13: Veränderungen der Hämodynamikwerte nach NO- und Treprostinil-Inhalation im Vergleich zur Baseline.....	47

Abbildung 14: Vergleich der hämodynamischen Effekte nach NO- und 45 bzw. 60µg Treprostinilinhalation..... 50

Abbildung 15: Messergebnisse der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach 45µg Treprostinil-Inhalation. 54

Abbildung 16: Messergebnisse der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in der Lunge nach 60µg Treprostinil-Inhalation. 56

Abbildung 17: Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse nach Treprostinil-Inhalation mit 45µg (n=10) und 60µg (n=9). 58

7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie 2

Tabelle 2: Überarbeitete klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point, 2008) 3

Tabelle 3: Löslichkeitskoeffizienten der verwendeten inerten Gase 29

Tabelle 4: Übersicht über die Studienpopulation. 32

Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Studienpopulation..... 33

Tabelle 6: Hämodynamik-Werte der Baseline und nach NO-Inhalation der Studienpopulation..... 34

Tabelle 7: Hämodynamik-Werte der Baseline und nach Treprostinil-Inhalation der Studienpopulation..... 35

Tabelle 8: Veränderungen der Hämodynamik-Werte der Studienpopulation in Prozent..... 45

Tabelle 9: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse der gesamten Studienpopulation (n=19)..... 52

Tabelle 10: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in den Lungen der Patienten, die 45µg Treprostinil inhalierten (n=10)..... 53

Tabelle 11: Ventilations/Perfusions-Verhältnisse in den Lungen der Patienten, die 60µg Treprostinil inhalierten (n=9)..... 55

Tabelle 12: Vergleich der Ventilations/Perfusions-Verhältnisse nach Treprostinil-Inhalation mit 45µg (n=10) und 60µg (n=9). 57

7.3 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

λ	Löslichkeitskoeffizient
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
APAH	assoziierte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMPR-2	Bone-morphogenetic-protein-receptor type 2
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index, Herzindex
CO	cardiac output, Herzminutenvolumen
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
ECD	Electron capture detector
ET	Endothelin-Rezeptor
CVP	zentralvenöser Druck
FID	Flammenionisationsdetektor
FPAH	familiäre Form der pulmonal arteriellen Hypertonie
HMV	Herzminutenvolumen
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ILD	Interstitial lung disease
INR	International Normalized Ratio
IPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
KI	Konfidenzintervall
MDI	Metered Dose Inhaler
MIGET	Multiple Inert Gas Elimination Technique
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck
mSAP	systemischer arterieller Mitteldruck
NO	Nitric oxide, Stickstoffmonoxid

NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OSAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PaO ₂	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAP	pulmonal arterieller Druck
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonal kapilläre Hämangiomatose
PDE	Phosphodiesterase
PH	pulmonale Hypertonie
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
PPM	parts per million
PTEA	Pulmonalis- Thrombendarteriektomie
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAP	systemisch arterieller Druck
SEM	standard error of means, Standardfehler des Mittelwertes
SF ₆	Schwefel-Hexafluorid
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
V/Q	Ventilation/Perfusion
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZVD	zentraler Venendruck

7.4 Normwerte des systemischen und pulmonalen Kreislaufs (entnommen aus Zink und Graf, 2001)

Parameter	Normwerte
Mittlerer zentraler Venendruck	0-8 mmHg
Mittlerer rechtsatrialer Druck	0-8 mmHg
Rechtsventrikulärer Druck	
-systolisch/diastolisch	15-30/0-8 mmHg
Pulmonalarterieller Druck	
-systolisch/diastolisch	15-30/4-12 mmHg
-Mitteldruck	9-16 mmHg
Mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Wedgedruck)	2-12 mmHg
Herzzeitvolumen	5-6 l/min
Schlagvolumen	80 ml
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion	40-50%
Systemarterieller Gefäßwiderstand	900-1400 dyn*s*cm ⁻⁵
Pulmonalarterieller Gefäßwiderstand	150-250 dyn*s*cm ⁻⁵
Herzindex	2,8-4,2 l/min/m ²

7.5 Parameter aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung

Hämodynamische Parameter

	Einheit
$PVR = (mPAP-PCWP)/CO*80$	$\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$
$PVRi = ((mPAP-PCWP)/CO*80)/BSA$	$\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$
$SVR = (mSAP-mRA)/CO*80$	$\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$
$SVRi = ((mSAP-mRA)/CO*80)/BSA$	$\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$
$BSA = (W[\text{kg}]*0,425)*(H[\text{cm}]*0,725)*0,007184$	m^2 (Dubois Formel)
$CI = CO/BSA$	$\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$

PVR:	Pulmonalarterieller Gefäßwiderstand
PVRi:	Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
mPAP:	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRA:	Mittlerer rechtsatrialer Druck
PCWP:	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
SVR:	Systemischer Gefäßwiderstand
SVRi:	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
mSAP:	Mittlerer systemisch arterieller Druck
BSA:	Körperoberfläche
W:	Körpergewicht [kg]
H:	Körpergröße [cm]
CI:	Herzindex
CO:	Herzzeitvolumen [l/min] (Durchschnittswert aus 3 Messungen, erhoben durch CO-Thermodilutionstechnik)

7.6 Normwerte der Blutgasanalyse

(entnommen aus Heck und Fresenius, 2010)

Blutgase	Normwerte
PaO ₂	70-100 mmHg
PaCO ₂	36-44 mmHg
PvO ₂	35-40 mmHg
PvCO ₂	41-51 mmHg
BE	-2,5 bis +2,5 mmol/l
Standard-Bikarbonat	22-26 mmol/l
pH arteriell	7,35-7,45
SaO ₂	95-97%
SvO ₂	55-70%

7.7 Danksagung

An erster Stelle danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Werner Seeger, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, für die Überlassung des Themas.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Dr. Robert Voswinckel, Oberarzt der Klinik, danke ich an dieser Stelle für seine Unterstützung. Seine Hilfe und fachkundige Beratung waren mir eine große Hilfe.

Mein größter Dank gilt meinen lieben Eltern, da sie mir durch vielfältige Unterstützung mein Studium und diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Patienten.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**