

Alexander Maria Schoene

Dr. med.

Pulmonale Hämodynamik und Ventrikelfunktion während Inhalation von Stickstoffmonoxid bei pulmonalvenöser und pulmonalarterieller Hypertonie

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Borst

Eine pulmonale Hypertonie kann als pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) aber auch aufgrund linkskardialer Erkrankungen als pulmonalvenöse Hypertonie (PVH) vorliegen. Die bei beiden Formen bestehende Widerstandserhöhung der Lungenstrombahn hat neben einer reversiblen Komponente, der Tonuserhöhung der Gefäßmuskulatur, auch einen irreversiblen, durch strukturelle Veränderungen der Gefäßwandanatomie bedingten Anteil. Für die Therapie der PAH ist es entscheidend, den reversiblen Anteil der pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung von dem fixierten Anteil zu unterscheiden. Die Identifizierung einer reversiblen pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz wiederum ist essentieller Bestandteil der Evaluation vor kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere vor Herztransplantation.

Hierzu erscheint inhaliertes Stickstoffmonoxid (iNO) als ein ideales Testmedikament, da seine vasodilatative Wirkung ausschließlich auf die pulmonale Strombahn beschränkt ist. Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe sowie andere Publikationen deuten auf unterschiedliche Wirkmechanismen der Widerstandssenkung durch iNO bei PAH bzw. PVH hin. Insbesondere wurde unter iNO bei Patienten mit PVH ein Anstieg der linksventrikulären Füllungsdrücke beobachtet, dessen Ursache unklar war. Neben einer in vivo und in vitro belegten negativ inotropen Wirkung von endo- und exogenem NO kam alternativ eine iNO-vermittelte intrapulmonale Umverteilung von Blut in Betracht. Zur Klärung dieser Frage wurde mittels Rechtsherzkatheterisierung die Hämodynamik im keinen Kreislauf vor und am Ende einer 10 minütigen Inhalation von 50 ppm NO gemessen. Zur Bestimmung der rechts- und linksventrikulären Funktion wurden verschiedenen Parameter der kardialen Funktion durch Radionuklidventrikulographie ebenfalls in Ruhe und unter iNO gemessen.

Die Inhalation von NO führte sowohl bei Patienten mit PAH (n=11) als auch mit PVH (n=31) zu einer signifikanten Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) um 40% bei vergleichbaren Ausgangswerten von 393 ± 72 bzw. $395 \pm 33 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$. Eine signifikante Veränderung des systemischen Drucks wurde nicht beobachtet. Die iNO-Anwendung musste in keinem Fall vorzeitig abgebrochen werden. Die inspiratorische Konzentration des toxischen Oxidationsproduktes NO₂ lag stets unter 2 ppm.

In der vorliegenden Arbeit wurden differentielle Mechanismen der pulmonalen Widerstandssenkung herausgearbeitet. Bei Patienten mit PAH führte iNO zu einem Abfall des mittleren pulmonararteriellen Drucks (PA_m) um 22% (Ausgangswert $32 \pm 3 \text{ mmHg}$) und einem Anstieg des Herzindex um 8% (Ausgangswert $2,93 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$). Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit PVH zu keinem Abfall des PA_m und keiner Veränderung des Herzindex. Die NO Inhalation führte vielmehr zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks (LVFP, als linksatrialer oder pulmonal-kapillärer Verschlussdruck gemessen) um 33% auf $26 \pm 5 \text{ mmHg}$. NO induzierte hier also einen Anstieg der linksventrikulären Vorlast. In beiden Gruppen verbesserte die Senkung der rechtsventrikulären Nachlast die Auswurfleistung des rechten Ventrikels (RV) um 25% (PVH) bzw. 24% (PAH). Die linksventrikuläre Funktion blieb jeweils unverändert.

Die Tatsache einer selektiven Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion durch iNO bei PAH und PVH spricht gegen die Hypothese, iNO könne einen negativ inotropen Effekt auf das Myokard haben, ein Effekt, der wegen der kurzen Halbwertszeit von iNO ohnehin allenfalls durch Metaboliten von NO vermittelt sein könnte. Ein plausibler Erklärungsversuch bedient sich eines mathematischen Modells zur Simulation der hämodynamischen Effekte von iNO bei PVH. Aufgrund dieses Modells ist die Vorlasterhöhung des linken Ventrikels (LV) Folge einer NO-vermittelten Blutumverteilung von pulmonalarteriellen in pulmonalvenöse Gefäßabschnitte. Die erhöhte Vorlast kann vom insuffizienten LV nicht entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus in erhöhtes Schlagvolumen übersetzt werden. Entsprechende Modellberechnungen wurden durch die vorliegende Arbeit erstmals direkt verifiziert, da eine selektive Steigerung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion bei gleichbleibendem HZV eine Volumenabnahme des RV bedeuten muss und somit die Blutvolumenumverteilung beweist. Weiterhin ergibt sich aus diesen Befunden die Vermutung, dass der bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz erhöhte PVR eine Schutzmechanismus vor weitere Volumenbelastung des linken Ventrikels darstellt.

Als klinische Konsequenz kann aus der vorliegenden Arbeit gefolgert werden, dass der selektive pulmonale Vasodilatator iNO unter sorgfältiger Überwachung als kurzfristig eingesetzte Testsubstanz zur Identifizierung reversibler pulmonaler Widerstandserhöhungen geeignet ist. Aufgrund der Verbesserung der Funktion des RV kommt iNO möglicherweise zumindest für die Akuttherapie der PAH eine klinische Bedeutung zu. Für Patienten mit PVH kommt iNO aufgrund der ungünstigen Erhöhung der linksventrikulären Vorlast nicht als Therapeutikum in Betracht.