

Michael Andreas Hardt  
Dr. med.

## **Differentielle Effekte von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie**

Geboren am 29.03.1968 in Limburg  
Reifeprüfung am 21.05.1987 in Weilburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1998  
Physikum am 22.03.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Schwetzingen / Heidelberg  
Staatsexamen am 04.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Borst

Eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) kann auf dem Boden pulmonaler Erkrankungen, aber auch kardialer Erkrankungen mit chronischer Erhöhung des pulmonalvenösen Drucks, z. B. bei Linksherzinsuffizienz, entstehen. Die Widerstandserhöhung in der Lungenstrombahn ist zum einen durch eine reversible Tonuserhöhung der glatten Gefäßmuskulatur und zum anderen durch meist irreversible Veränderungen der Gefäßstruktur bedingt. Für die Therapie der präkapillären (pulmonal bedingten) PAH mit Vasodilatoren ist es entscheidend, den reversiblen Anteil der pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung von ihrem irreversiblen Anteil zu differenzieren. Ein solcher Reversibilitätstest kann auch bei der postkapillären (kardial bedingten) PAH notwendig werden, um vor geplanter Herztransplantation auszuschließen, daß eine irreversible Widerstandserhöhung zum akutem Transplantatversagen durch Rechtsherzinsuffizienz führt.

Inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid (NO) scheint ein ideales Testmedikament für diese Untersuchungen zu sein, da es als selektiver pulmonaler Vasodilatator nicht den Nachteil einer systemischen Hypotension bietet. Intravenös verabreichte Prostazyklinderivate bewirken ähnlich wie NO eine Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR), führen aber anders als NO auch zu einer systemischen Vasodilatation. In dieser Arbeit retrospektiv erhobene Daten von Patienten (n=18) mit postkapillärer PAH, die eine Prostaglandin-E<sub>1</sub>-Infusion erhalten hatten, zeigten eine Abnahme des systemisch-arteriellen und des pulmonalarteriellen Blutdrucks, verbunden mit einer Steigerung des Herzindex aufgrund der Nachlastsenkung beider Ventrikel.

Die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen im Vorfeld dieser Arbeit ließen unterschiedliche Mechanismen der pulmonalen Widerstandssenkung durch NO bei prä- und postkapillärer PAH vermuten. Insbesondere wurde unter NO-Inhalation bei postkapillärer PAH kardialer Genese ein Anstieg der linksventrikulären Vorlast beobachtet, dessen Ursache unklar blieb. Ziel der

vorliegenden Arbeit war es daher, die hämodynamischen Effekte einer NO-Inhalation bei Patienten mit prä- und postkapillärer PAH zu untersuchen und möglicherweise eine Erklärung für die ungünstige NO-Wirkung bei postkapillärer PAH zu finden. Dazu wurden mittels Rechtsherzkatheterisierung die Blutdruckwerte im kleinen Kreislauf, das Herzzeitvolumen und weitere Parameter bestimmt, während die Patienten für 10 min 60 ppm NO inhalierten.

Inhaliertes NO führte als selektiver pulmonaler Vasodilatator bei Patienten mit präkapillärer (n=10) und postkapillärer PAH (n=28) zu einem signifikanten Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands um rund 40% bei Ausgangswerten von  $393 \pm 72$  bzw.  $395 \pm 33 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ . Dabei trat keine signifikante Veränderung des systemischen Blutdrucks auf. Die NO-Anwendung mußte in keinem Fall vorzeitig abgebrochen werden. Die inspiratorische Konzentration des toxischen Oxidationsproduktes  $\text{NO}_2$  lag stets unter 1 ppm.

Die Mechanismen der pulmonalen Widerstandssenkung durch NO bei prä- und postkapillärer PAH unterschieden sich grundlegend. Bei Patienten mit präkapillärer PAH pulmonaler Genese führte NO durch selektive pulmonale Vasodilatation zu einem Abfall des pulmonalarteriellen Drucks um 22% (Ausgangswert  $32 \pm 3 \text{ mmHg}$ ) und einem Anstieg des Herzindex um 8% (Ausgangswert  $2,92 \pm 0,14 \text{ l}\times\text{min}^{-1}\times\text{m}^{-2}$ ). Inhaliertes NO senkte in dieser Patientengruppe also die Nachlast für den rechten Ventrikel. Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit postkapillärer PAH kardialer Genese trotz pulmonaler Vasodilatation zu keinem Abfall des pulmonalarteriellen Drucks und keiner Veränderung des Herzindex. Die NO-Inhalation führte vielmehr zu einem Anstieg des linksatrialen Drucks ( $\text{LA}_m$ ) bzw. des pulmonalkapillären Verschlussdrucks ( $\text{PCWP}_m$ ) um 33% (Ausgangswert  $21\pm 1 \text{ mmHg}$ ). NO induzierte also bei den Patienten mit Linksherzinsuffizienz und PAH eine Steigerung der linksventrikulären Vorlast.

Als Ursache für den scheinbar paradoxen Anstieg des  $\text{LA}_m$  bzw.  $\text{PCWP}_m$  bei herzinsuffizienten Patienten unter NO-Gabe werden direkte negativ inotrope Wirkungen von inhaliertem NO diskutiert. Gegen diese Hypothese sprechen zum einen die kurze Halbwertszeit von NO im Blut und zum anderen auch theoretische Gründe, welche auf einem mathematischen Modell der hämodynamischen Effekte von NO bei postkapillärer PAH beruhen. Aufgrund dieses Modells ist die Vorlasterrhöhung des linken Ventrikels Folge einer NO-vermittelten Blutumverteilung von pulmonalarteriellen zu pulmonalvenösen Gefäßabschnitten. Der insuffiziente linke Ventrikel ist unter diesen Umständen nicht in der Lage, den erhöhten venösen Rückstrom entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus mit einem erhöhten Schlagvolumen zu beantworten. Der pulmonalvenöse Druck steigt also weiter an und kann im Extremfall zum Stauungslungenödem führen. Diese hypothetischen Berechnungen wurden durch die vorliegenden Ergebnisse erstmals experimentell verifiziert. Darüber hinaus könnten diese Befunde darauf hinweisen, daß ein

erhöhter PVR bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz einen Schutzmechanismus darstellt, der den insuffizienten linken Ventrikel vor einer weiteren Volumenbelastung schützt.

Als klinische Konsequenz kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit gefolgert werden, daß inhaliertes NO unter sorgfältiger Überwachung als kurzfristig applizierte Testsubstanz zur Diagnostik der Reversibilität eines erhöhten PVR bei Patienten mit prä- und postkapillärer PAH geeignet ist, zumal NO als selektiver pulmonaler Vasodilatator zu keiner systemischen Hypotension führt. Aufgrund der Verbesserung der Hämodynamik des rechten Ventrikels kommt NO für die Akut- und Langzeittherapie der präkapillären PAH eine mögliche klinische Rolle zu. Dabei muß jedoch die potentielle Toxizität von NO berücksichtigt werden. Bei Patienten mit postkapillärer PAH kommt inhaliertes NO aufgrund der ungünstigen Vorlaststeigerung des linken Ventrikels nicht für therapeutische Zwecke in Betracht.