



# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Höhenbedingte pulmonale Hypertonie .....	1
Atmungsstörungen und pulmonale Hypertonie .....	3

## Editorial



Liebe Kolleginnen und Kollegen

Mit Freude blicken wir auf den SGPH Workshop 2014 in Grindelwald zurück, der durch die verschiedenen wissenschaftlichen Schwerpunkte und den kollegialen Austausch eine grosse Bereicherung war und nachhaltig seine Wirkung zeigt. So wollen wir die behandelten Themen nochmals Revue passieren lassen und im aktuellen Newsletter zwei Referatsthemen des Workshops aufgreifen. Der erste Text fasst die wichtigsten Punkte von Prof. M. Maggiorinis Referat zusammen und beschreibt Unterschiede sowie die Ausprägung verschiedener Höhenkrankheiten. Der zweite Text beleuchtet den Zusammenhang zwischen Atmungsstörungen und pulmonaler Hypertonie und weist auf die Vorteile nächtlicher Sauerstoffgabe hin. Einige Impressionen zum vergangenen Workshop in Grindelwald finden Sie auch in der Fotogalerie auf unserer Website: [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)

Den SGPH Newsletter mit dem Bestreben die Aufmerksamkeit für das Thema Pulmonale Hypertonie bei Hausärzten und anderen nicht spezialisierten Ärzten zu erhöhen, gibt es nun bereits seit zehn Jahren. Es würde uns freuen zahlreiche Vertreter der genannten Zielgruppe im kommenden Jahr anlässlich unserer Tagung in Zürich begrüssen zu dürfen!

PD Dr. med. Silvia Ulrich  
Präsidentin SGPH

## Höhenbedingte pulmonale Hypertonie Pathophysiologie und Ausprägung der verschiedenen Höhenkrankheiten Renate Bonifer

**Das Höhenlungenödem und subakute oder chronische Höhenkrankheiten unterscheiden sich sowohl bezüglich des Timings als auch im Hinblick auf die pathophysiologischen Mechanismen. Prof. Marco Maggiorini, Universitätsspital Zürich, erläuterte am SSPH Workshop 2014 in Grindelwald die Details eines komplexen Phänomens.**

Die Definition der höhenbedingten pulmonalen Hypertonie beruht auf der Messung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPpa) bei 39 Hochland-bewohnern in den Anden und in Tibet. Sie lebten auf einer Höhe von durchschnittlich 3796 m  $\pm$  245 m und wiesen einen mPpa von 21,2  $\pm$  4,8 mmHg auf. Der Grenzwert für einen pathologisch erhöhten mPpa wurde 2 Standardabweichungen höher definiert und beträgt  $\geq$  30 mmHg bei einem Aufenthalt über 2500 m Höhe. In dieser Grössenordnung liegt zwar auch der mPpa bei Patienten mit Höhenlungenödem (HAPE: high altitude pulmonary edema), aber HAPE ist eine akute Erkrankung mit einem anderen pathophysiologischen Mechanismus als andere Höhenkrankheiten, die sich erst subakut oder nach vielen Jahren entwickeln. Subakute Erkrankungen, also nach der Akklimatisierungsphase, sind «eigentlich immer mit einer Rechtsherzinsuffizienz verbunden», sagte Maggiorini. Generell könne man unterscheiden zwischen der sehr früh auftretenden Höhenkrankheit (HAPE), die nichts mit Remodeling zu tun hat, und sich langsam entwickelnden Höhenkrankheiten mit Remodeling, die früher oder später zur Rechtsherzinsuffizienz führen. Einen Überblick zu den verschiedenen Formen der höhenbedingten Herz-Lungen-Krankheiten gibt Tabelle 1.

## Höhenlungenödem

Beim akut auftretenden Höhenlungenödem führt ein erhöhter pulmonaler kapillärer Druck zu einem Leck in der Blut-Gas-Barriere. Dies konnte in einer Studie gezeigt werden, bei der man Bronchiallavagen zunächst auf zirka 400 m Höhe und nach Erreichen von über 4000 m Höhe durchführte.

Bei einem Höhenlungenödem (HAPE) liegt ein mechanischer Schaden in den Lungenbläschen vor, aber keine Entzündung und kein Remodeling.

## Subakute Höhenkrankheit

Die langsame Akklimatisierung kann zwar ein HAPE, nicht aber eine höhenbedingte pulmonale Hypertonie verhindern.

Als Beispiel schilderte Maggiorini die Krankengeschichte von indischen Soldaten, die in den 1980-er Jahren aus der Ebene ins Hochland auf eine Höhe von 5000 bis 6000 m versetzt worden waren. Viele von ihnen entwickelten eine kongestive Rechtsherzinsuffizienz.

Sie hatten sich zwar zuvor je eine Woche auf 3000 m akklimatisiert und anschliessend weitere 1 bis 3 Wochen auf 3000 bis 4500 m, entwickelten aber trotzdem Symptome innert 3 bis 22 Wochen (im Mittel 11 Wochen), nachdem sie auf 5800 bis 6700 m angekommen waren. Man flog die Kranken zurück ins Tiefland und untersuchte sie dort sofort: Ihr mPpa betrug in Ruhe 25 mmHg sowie 39 mmHg schon bei geringer Anstrengung. Die gute Nachricht: Nach Rückkehr ins Tiefland erholten sich alle nach 3 bis 4 Monaten, und ihr mPpa sank wieder auf normale 16 mmHg.

## Chronische höhenbedingte Herzkrankheiten

Ein typisches Beispiel hierfür sind Symptome bei Han-Chinesen 1 bis 30 Jahre nach der Versetzung ins Hochland von Tibet: Dyspnoe, Husten, geschwollene Jugularvenen, periphere Ödeme, Zyanose von Gesicht und Fingern, keulenförmige Fingerspitzen, Hepatomegalie und Aszites. Im Thoraxröntgen zeigt sich eine Kardiomegalie, eine Dilatation der grossen Lungengefässe und eine generelle Dilatation der dünnen Lungengefässe. Ähnliches kommt bei Kindern vor, die im Tiefland geboren wurden und ins Hochland umziehen.

## Chronische Höhenkrankheit oder Monge-Krankheit

Diese Erkrankung ist besonders tückisch, weil sie sich zunächst unerkannt entwickelt und zwar bei Erwachsenen, oft in der 4. Lebensdekade. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist eine zentrale Hypoventilation, die zu chronischer Hypoxie führt. Die Atmung passt sich aber nicht an, und es kommt zu exzessiver Hypoxie mit fatalen Folgen. Zu Beginn sind die Symptome unspezifisch: Kopfschmerz, Benommenheit, Fatigue, Schlaflosigkeit, kognitive Dysfunktion, Somnolenz und verlangsamte mentale Funktion, Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen. Typisch für die chronische Höhenkrankheit ist eine Erythrozythose, eine für die jeweilige Höhe niedrige arterielle Sauerstoffsättigung sowie PH im Endstadium. Die Rückkehr ins Tiefland hilft auch den Patienten mit chronischer Höhenkrankheit. Der pulmonale Druck normalisiert sich sehr rasch (innert 1 Monat). Das Remodeling ist hier reversibel, was möglicherweise immer so sein könnte, wenn Hypoxie die Ursache des Remodelings war, sagte Maggiorini.

## Pathophysiologische Mechanismen

Für die Entwicklung höhenbedingter Herz-Lungen-Erkrankungen spielen die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, das Remodeling pulmonaler Gefässe sowie die Sauerstoffsensitivität eine Rolle. Vermutlich gibt es auch genetische Faktoren, über deren Bedeutung bis jetzt aber noch keine eindeutigen Aussagen möglich sind. Dass sich die Gefässe bei Hypoxie, also auch in grosser Höhe, verengen, ist eine physiologische Reaktion, um den

Sauerstoffpartialdruck zu stabilisieren. Dieser Mechanismus ist auch unter dem Namen Euler-Lijstrand-Reflex bekannt. In der Folge kommt es zu einem Remodeling der kleinen Lungengefässen, das heisst einem Wachstum glatter Muskelzellen in normalerweise nicht mit Muskelzellen versehenen pulmonalen Arteriolen. Dieser Prozess beginnt recht schnell. Man weiss aus Tierversuchen, dass Remodeling bereits nach 1 Tag zu beobachten ist. Das Remodeling führt letztlich zu einer PH. Die höhenbedingte PH kann sozusagen als Akklimatisationseffekt bei Aufenthalt in grosser Höhe gedeutet werden – neben weiteren Faktoren, die für eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Organismus in der Höhe sorgen.

Letztlich ist ein Mangel an Vasodilatation die Basis für die Entwicklung einer höhenbedingten Herz-Lungen-Erkrankung. Die mangelnde Vasodilatation kann einerseits auf zu wenig NO und/oder einer verminderten Prostaglandinsynthese beruhen oder auf zu starker Vasokonstriktion, das

heisst einer zu starken Endothelinsynthese und einer zu hohen Sympathikusaktivität. Die Bedeutung von NO zeigte sich in der oben erwähnten Lavage-Studie. Bei HAPE-resistenten-Personen stieg der NO-Gehalt in der Atemluft mit der Höhe (und schützte somit die Lunge), während das NO bei denjenigen, die ein Höhenlungenödem entwickelten, in der Höhe drastisch sank. Untersuchungen an Hochlandbewohnern bestätigten die Bedeutung des NO. Bei Tibetern (4200 m) fand sich in der Atemluft viel mehr NO als bei Tieflandbewohnern. Die Suche nach den genetischen Grundlagen hierfür (eNOS-Polymorphismus und Anfälligkeit für HAPE) lieferte bis jetzt aber noch kein klares Bild.

Quelle: Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH, Workshop 2014. M. Maggiorini: Pathophysiology of High Altitude Pulmonary Hypertension. 23. bis 24. Januar 2014, Grindelwald. Die Berichterstattung wurde von Actelion Pharma Schweiz gesponsert. Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf den Inhalt des Berichts.

**Tabelle 1: Höhenbedingte Herz-Lungen-Erkrankungen**

Wann?	Höhenkrankheit	Pulmonale Hypertonie	Pulmonale Infiltrationen	Kongestive Herzinsuffizienz	Hb (g/dl)
akut 2-7 Tage	Höhenlungenödem (HAPE)	ja	ja	nein	F < 19 M < 21
subakut 1-12 Monate	höhenbedingte subakute Herzerkrankung	ja	nein	ja	F < 19 M < 21
chronisch >1 Jahr	höhenbedingte chronische Herzerkrankung	ja	nein	ja	F < 19 M < 21
	chronische Höhenkrankheit (CMS [chronic mountain sickness] oder Monge-Krankheit)	möglich	nein	möglich	F ≥ 19 M ≥ 21
	CMS mit anderen Erkrankungen (Lungenkrankheiten, Leberzirrhose, kongenitale Herzerkrankung u.a.)	möglich	möglich	möglich	F ≥ 19 M ≥ 21

F: Frauen; M: Männer

Quelle: Vortrag Prof. M. Maggiorini am SSPH-Workshop 2014 in Grindelwald

### Take home messages

Höhenbedingte pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als  $mPpa > 30$  mmHg ( $sPpa > 50$  mmHg) in einer Höhe von mehr als 2500 m, der sich Tiefland wieder normalisiert.

Bei einer akuten Höhenexposition ( $\leq 7$  Tage) kann es zu einem Höhenlungenödem kommen (HAPE).

Später auftretende Folgen sind das Cor pulmonale, das letztlich zu einer kongestiven Rechts-herzinsuffizienz führt.

Höhenbedingte PH spricht nicht auf kurzzeitige Sauerstofftherapie an ( $< 30$  Minuten). Sie ist jedoch reversibel nach Rückkehr ins Tiefland.

Der Mechanismus der höhenbedingten PH besteht in einem Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und NO-Verfügbarkeit.

Bei höhenbedingter PH kommt es in den kleinen Lungengefässen rasch zu Hypertrophie und Verdickung der Adventitia ohne Proliferation oder Entzündung der Intima. Dieser Prozess ist – anders als bei anderen PH-Formen – reversibel nach Rückkehr ins Tiefland.

## Atmungsstörungen und pulmonale Hypertonie

### Ursache-Wirkungsbeziehungen

### und die Vorteile nächtlicher Sauerstoffgabe

Renate Bonifer

**Obstruktive Schlafapnoe führt selten zu einer relevanten pulmonalen Hypertonie, Hypoventilation relativ häufig. Umgekehrt gehen PAH und CTEPH häufig mit Schlaf-assoziierten Atemstörungen einher. In einem Vortrag am SSPH-Workshop 2014 in Grindelwald erläuterte PD Dr. med. Silvia Ulrich Somaini, Universitätsspital Zürich, was man über diese Zusammenhänge weiss. Sie stellte die Resultate einer Studie vor, bei der PAH- und CTEPH-Patienten mit Schlaf-assoziierten Atemstörungen von einer nächtlichen Sauerstoffgabe profitierten.**

Dass obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit einer leichten, transienten pulmonalen Hypertonie einhergeht, ist seit langem bekannt. Die Erhöhung des Drucks im Lungenkreislauf beruht jedoch nicht alleine auf der OSA, sondern meist auf zusätzlichen Faktoren wie konkomittierende Hypoxämie am Tag infolge Begleitkrankheit – auch wenn in Einzelfällen Patienten ohne Begleitkrankheiten bekannt sind, die zusammen mit ihrer OSA nur eine leichte pulmonale Hypertonie aufweisen.

Gemäss Angaben aus der Literatur finden sich je nach untersuchtem Kollektiv bei 12 bis 17 Prozent der Patienten mit OSA eine pulmonale Hypertonie. Diese haben meist noch weitere Atemstörungen, zum Beispiel Hypoventilation oder Hypoxämie tagsüber oder Hyperkapnie, meist mit einer zusätzlichen obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankung.

Die gängige Therapie bei OSA, die CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) scheint auch die pulmonale Hypertonie zu mildern. In einer kleinen Studie mit 22 Patienten konnte man zeigen, dass der bereits tiefe mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) von 16,8 auf 13,9 mmHg sank. Die Angaben zu Prävalenz und Schwere der pulmonalen Hypertonie bei OSA schwanken stark. Die Prävalenz wird mit 17 bis 79 Prozent angegeben und der mPAP mit 23 bis 32 mmHg.

Als bedeutendster Risikofaktor für eine

anhaltende pulmonale Hypertonie bei OSA gilt die hypoxische und hyperkapnische pulmonale Vasokonstriktion aufgrund von Komorbiditäten wie Adipositas oder COPD.

Hypoventilation mit Hypoxämie führt zu pulmonaler Hypertonie (PH). Dies zeigte sich in Studien an Adipösen mit Hypoventilation. Kürzlich wurde publiziert, dass bis zu 25% eines Kollektivs von Patienten, welche an eine PH-Klinik zugewiesen wurden, ein Adipositas-Hypoventilationssyndrom hatten und man die pulmonale Hypertonie durch eine nicht-invasive Beatmung verringern konnte. «Diese Patienten sind wahrscheinlich häufiger als wir annehmen und sie brauchen eine nicht-invasive Beatmung», sagte Silvia Ulrich Somaini.

### Und anders herum?

Kann pulmonale Hypertonie Schlaf-assoziierte Atemstörungen (SDB: sleep disordered breathing) bewirken? Ja, sagte die Referentin. Bekanntermassen kann das Liegen an sich die Herz-Lungen-Leistung bereits beeinträchtigen. Im Schlaf verschlechtert sich eine allfällige Tageshypoxämie.

Dies kann zu intermittierender Apnoe oder «periodic breathing/cheyne-stokes respiration» führen, das heisst unregelmässiger Atmung mit Atempausen. Nächtliche Hypoxämie ist bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sehr häufig. So ist bekannt, dass bei 70 bis 77 Prozent der PAH- oder CTEPH-Patienten nächtliche Sauerstoffuntersättigung auftreten kann (mindestens 10% der Schlafdauer mit einer Sauerstoffsättigung unter 90%).

Doch nicht nur bei PAH (arterielle pulmonale Hypertonie) sondern auch bei CTEPH (chronisch tromboembolische pulmonale Hypertonie) ist nächtliche Hypoxie häufig, berichtete die Referentin anhand eigener Erfahrung:

«Die Betrachtung der Sauerstoffsättigung nur am Tage unterschätzt das Auftreten der nächtlichen Hypoxämie und die nächtliche Hypoxämie geht mit

einer schwereren Beeinträchtigung hämodynamischer Parameter einher.»

Auch eine periodische Atmung kommt bei PH in Analogie zur Linksherzinsuffizienz vor: Dort sind 45 Prozent der Patienten betroffen und ihr Auftreten ist mit einer schlechten Prognose verbunden. «Periodic breathing» ist ein Marker für die Schwere einer Linksherzinsuffizienz. Auch die mit einer PH verbundene Rechtsherzinsuffizienz ist oft mit «periodic breathing» verbunden. So berichtet das Gießener Team, dass 30 Prozent ihrer PAH-Patienten «periodic breathing» aufweisen, und in Zürich sind es 42 Prozent der PH-Patienten, welche mehr als 10% der Schlafdauer mit «periodic breathing» verbringen.

### Nächtlicher Sauerstoff (NOT) als Therapie

Silvia Ulrich Somaini erläuterte eine am Universitätsspital Zürich durchgeführte Studie, die im Dezember im European Heart Journal publiziert wurde. Die Studie umfasst 23 Patienten in einem aufwändigen und komplexen Cross-over-Design mit Plazebo- und Sham-Kontrolle. Es handelte sich um PAH- oder CTEPH-Patienten mit SDB (nächtliche Sauerstoffsättigung <90% und/oder Sauerstoffdesaturationsindex 10/Stunde). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Linksherzinsuffizienz (PAWP  $\geq$  15 mmHg [pulmonary artery wedge pressure]), schwerer Lungenerkrankung oder relevanten Komorbiditäten.

Die Interventionen waren:

- nächtliche Sauerstofftherapie (NOT) mit nasalem Sauerstoff 3 l/min oder Plazebo (Schein-Sauerstofftherapie mit normaler Umgebungsluft)
- Acetazolamid-Tabletten (2x 250 mg) oder Plazebo-Tabletten

Jeweils am Morgen nach der letzten Nacht, das heisst jeweils am Ende der Therapiewoche, führte man die Tests zum Therapieerfolg durch. Die primären Endpunkte waren die Leistung im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) sowie die physische Lebensqualität (SF36). Sekundäre Endpunkte waren

Vigilanz, Schläfrigkeit, Lebensqualität, Prävalenz und Schwere der SDB (Polysomnografie), Echokardiografie sowie arterielle und venöse Parameter. Patienten mit NOT verbesserten sich im 6MWD nach 1 Woche Behandlung um durchschnittlich 25 Meter. Um einen Patienten von NYHA III/IV auf NYHA I/II zu bringen, brauchte es eine NNT von 5 (number needed to treat). Mit Azetazolamid zeigte sich keine Besserung. Die erstaunliche Wirksamkeit dieser kurzfristigen Intervention könnte nicht zuletzt auf der besseren

Schlafqualität mit NOT beruhen. Es ist bekannt, dass eine gute Schlafqualität mit einer verminderten Herzfrequenz einhergeht.

Silvia Ulrich Somaini bestätigte auf Nachfrage, dass diejenigen mit einer deutlichen Verbesserung im 6MWD auch eine niedrigere Herzrate hatten.

Sie empfiehlt, bei PH-Patienten auf nächtliche Hypoxämie zu achten und gegebenenfalls NOT zu verordnen – auch für solche Patienten, bei denen man das bis jetzt nicht erwogen habe.

Quelle: Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH, Workshop 2014. S. Ulrich: Sleep and Pulmonary Hypertension. 23. bis 24. Januar 2014, Grindelwald. Therapiestudie NOT: Ulrich S. et al.: Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. Eur Heart J 2013; doi: 10.1093/eurheartj/ehs540

Die Berichterstattung wurde von Actelion Pharma Schweiz gesponsert. Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf den Inhalt des Berichts.

#### Take home messages

Nächtliche Hypoxämie betrifft 75 Prozent der Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Sie wird unterschätzt, wenn man die Sauerstoffsättigung nur am Tage misst, und sie ist mit dem Ausmass hämodynamischer Beeinträchtigungen assoziiert.

Schlafapnoe beziehungsweise «periodic breathing» betrifft mehr als ein Drittel der Patienten mit pulmonaler Hypertonie. 40 Prozent haben eine zentrale Atmungsstörung mit mehr als 10 Ereignissen pro Stunde, und 42 Prozent der Patienten weisen während mehr als 10 Prozent ihrer Schlafdauer «periodic breathing» auf.

Bei PH-Patienten mit Schlaf-assoziierten Atmungsstörungen (SDB) bringt bereits eine Woche nächtliche Sauerstofftherapie Verbesserungen bezüglich 6-Minuten-Gehtest, NYHA-Klasse und rechtsventrikulärer Funktion. Hierzu sind weitere (Langzeit-)Studien nötig.

#### Autorin dieser Ausgabe

Dr. Renate Bonifer  
Freie Wissenschaftsjournalistin  
Wiesenstr. 2, 79410 Badenweiler, DE  
renate.bonifer@t-online.de

Vom 18.–19. September 2015 findet im Hotel Zürichberg in Zürich der 6<sup>th</sup> International Congress of the Swiss Society of Pulmonary Hypertension statt.

Anmelden können Sie sich unter:  
[www.imk.ch/sgph2015](http://www.imk.ch/sgph2015)

#### New Board 2014-2016

##### President

PD Dr. med. Silvia Ulrich, Zürich

##### Past-President/Kassier

Prof. Dr. med. Michael Tamm, Basel

##### President-elect

Dr. med. Frédéric Lador, Genf

##### Lead Scientific Committee

Dr. med. Andrea Azzola, Lugano

#### First Announcement

6<sup>th</sup> International Congress of the  
Swiss Society of Pulmonary Hypertension

September 18 - 19, 2015

Hotel Zürichberg, Zurich, Switzerland  
[www.imk.ch/sgph2015](http://www.imk.ch/sgph2015)



Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie SGPH  
Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire SSHP  
Società Svizzera di Ipertensione Polmonare SSIP  
Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH

**Redaktion:** PD Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortliche Redaktorin:** Franziska Fischler

**Verlag:** **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 33 38 • [sgph@imk.ch](mailto:sgph@imk.ch)

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226

