

# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Hauptthema: Pathogenese der pulmonalen Hypertonie - ein Update

Vasokonstriktion .....	1
Mikrothrombosen .....	2
Remodeling .....	2

## Editorial

### Liebe Kolleginnen und Kollegen

Mit Freude blicken wir auf den 6ten Internationalen Kongress der SGPH in Zürich zurück, der durch die verschiedenen wissenschaftlichen Schwerpunkte und den kollegialen Austausch eine große Bereicherung war und nachhaltig seine Wirkung zeigen wird. Nach über einjähriger Pause sehen Sie wiederum einen unserer legendären Newsletter vor sich. Der Beitrag «Pathogenese der Pulmonalen Hypertonie – ein Update» von Lars C. Huber, Hannah Bye und Matthias Brock startet einer Reihe von geplanten Newslettern, die möglichst viele Aspekte der Pulmonalen Hypertonie aufzeigen sollen. Die Kenntnis der Pathogenese einer Krankheit ist nach wie vor die Grundvoraussetzung für deren Therapie. Der Artikel zeigt in einer auch für Nicht-Grundlagenforscher verständlichen Art den aktuellen Wissensstand zur Krankheitsentstehung, zeigt die davon abgeleiteten aktuellen Behandlungen und weist auf zukünftige Therapieansätze hin. Hierauf aufbauend wird der nächste Newsletter den aktuellen medikamentösen Therapien gewidmet sein. Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre.

Ich würde mich sehr freuen Sie alle möglichst zahlreich im nächsten Jahr an unserer Jahrestagung in Montreux begrüßen zu dürfen!

**PD Dr. med. Silvia Ulrich**  
Präsidentin SGPH

## Pathogenese der pulmonalen Hypertonie – ein Update

Von Lars C. Huber, Hannah Bye und Matthias Brock

Die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie ist durch die Trias aus Vasokonstriktion, Mikrothrombosen und Remodeling der kleinen pulmonalen Arterien charakterisiert. Bei fast allen Formen der pulmonalen Hypertonie sind diese drei Faktoren beteiligt, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass. Im Folgenden wird der derzeitige Stand des Wissens zu diesen drei wichtigen Pathomechanismen der pulmonalen Hypertonie zusammengefasst.

«Pulmonale Hypertonie» ist ein Sammelbegriff für eine ganze Reihe von Erkrankungen, die alle durch einen Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg charakterisiert sind. Die meisten Studiendaten wurden bisher anhand von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) erhoben. Genetische Faktoren scheinen für die Entstehung sowie das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer Prädisposition eine entscheidende Rolle zu spielen. Wenn ein zweiter Faktor, z.B. inflammatorische Prozesse und/oder Infektionen als Trigger hinzukommt, kann dieser die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie auslösen (1). Interessanterweise tragen prämenopausale Frauen zwar ein zwei- bis vierfach höheres Erkrankungsrisiko als Männer, haben aber gleichzeitig eine bessere Prognose; darüber hinaus sprechen sie besser auf vasodilatatorische Therapien an (2, 3). Beobachtungen an Tiermodell der PAH legen nahe, dass das Östrogen hierbei möglicherweise eine schützende Funktion entfaltet (4).

Die drei eingangs genannten pathogenetischen Faktoren - Vasokonstriktion, Mikrothrombosen und Remodeling (Abbildung 1) - kommen nicht nur bei der PAH, sondern auch bei verschiedenen anderen Formen der pulmonalen Hypertonie vor.

### Vasokonstriktion

Wenn „nur“ eine Vasokonstriktion in der PAH-Pathogenese vorliegt, handelt es sich um ein frühes, potenziell reversibles Stadium der PAH. Es wird auch diskutiert, ob die rein vasoreaktive PAH bei gewissen Patienten ein pathogenetisch eigenständiges Krankheitsbild darstellt. Vasoresponder (Patienten, die eine substanzielle Reduktion des mPAP von  $>10$  mmHg unter einen Wert von 40 mmHg nach Inhalation einer vasoaktiven Substanz aufweisen) haben eine sehr gute Prognose wenn sie auf Kalzium-Antagonisten ansprechen (5, 6). Die Pathomechanismen der Vasokonstriktion sind gut untersucht: so führt eine Hypoxie (Euler-Liljestrand-Reflex) oder eine links-atriale Hypertonie (Hermo-Weiler- oder Kitaev-Reflex) über kardiopulmonale Reflexbögen zu einer pulmonalen Drucksteigerung (7). Eine Hypoxie vermindert unter anderem die Anzahl zellulärer Kaliumkanalproteine, was zu einer Depolarisation der glatten Gefässmuskulaturzellen in den Pulmonalarterien führt. Die Folge ist ein Kalziumeinstrom in die Zelle und die Freisetzung intrazellulärer Kalziumspeicher: Die Gefässwand kontrahiert (8). Die pathogenetische Bedeutung der zellulären Ionenkanäle im Sinne einer «channelopathy» wird durch die

Tatsache unterstrichen, dass Mutationen in bestimmten Kaliumkanaltypen bei Patienten mit erblicher PAH identifiziert wurden (KCNK3 [9]).

Die Vasokonstriktion beruht in erster Linie auf einem Ungleichgewicht vasoaktiver Faktoren. Die wichtigsten Mediatoren im Zusammenhang mit der PAH sind Prostazykline, Endothelin-1 und Stickstoffmonoxid (NO) (10). Ihre Wirkmechanismen bilden die Grundlage der aktuell verfügbaren, klinisch wirksamen PAH-Medikamente. Prostazykline und NO wirken gefässrelaxierend, Endothelin-1 ist ein starker Vasokonstriktor. Mit den entsprechenden Medikamenten versucht man - stark vereinfacht formuliert - das Ungleichgewicht dieser gefässaktiven Faktoren zugunsten einer Vasodilatation zu verschieben, z.B. den Spiegel der gefässrelaxierenden Prostazykline und des NO (bzw. ihrer «Second-messenger-Moleküle») zu erhöhen oder die vasokonstriktive Wirkung des Endothelin-1 mittels einer Endothelin-Rezeptor-Blockade zu verhindern. Die bedeutende Rolle aller drei Mechanismen spiegelt sich in der klinischen Wirksamkeit der entsprechenden Medikamente wider (11). Obgleich diese Medikamente die PAH-Symptome deutlich mildern und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern, ist keine dieser Therapien kurativ.

### Mikrothrombosen

Mikrothrombosen spielen beim Fortschreiten der PAH eine wichtige Rolle. Sie treten im Verlauf der Erkrankung häufiger auf, insbesondere bei älteren Patienten mit langem Krankheitsverlauf. Bei PAH-Patienten wurden verschiedene Koagulationsstörungen beschrieben, darunter ein Mangel von Protein C und S (=reduzierte endogene Antikoagulation) sowie eine Erhöhung der Von-Willebrand-Faktor-Aktivität (=erhöhte prokoagulatorische Aktivität) (12, 13). Da aber auch Entzündungsprozesse eine Rolle in der Pathogenese der PAH spielen und viele Blutgerinnungsfaktoren Akutphaseproteine sind (14), bleibt unklar, ob die beobachteten Veränderungen der Blut-

gerinnungsfaktoren tatsächlich pathogenetisch relevant für die PAH sind. Im PAH-Tiermodell zeigte sich, dass die direkte Hemmung von Faktor Xa mittels Rivaroxaban bezüglich der Vermeidung einer rechtsventrikulären Hypertrophie wirksamer war als Warfarin oder Plazebo (15). Es gibt jedoch noch keinerlei Daten zur Anwendung der neuen Antikoagulanzen bei PAH-Patienten. Die bisher einzige prospektive Studie zu oralen Antikoagulanzen bei PAH ergab einen Überlebensvorteil für Cumarine bei Patienten mit idiopathischer PAH. Es gibt jedoch keine randomisierten Studien zur Antikoagulation bei PAH, Registerdaten sind nicht konklusiv (16). Eine orale Antikoagulation wird aufgrund pathogenetischer Überlegungen und nichtkontrollierten Studiendaten bei ausgewählten Patienten empfohlen (gemäß den neusten Richtlinien bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer und PAH aufgrund von Anorexigen-Einnahme empfohlen sowie für PAH-Patienten

unter intravenösen Prostaglandinen). Für alle anderen PAH-Patienten sind die Daten nicht konklusiv.

### Remodeling («Gefässumbau»)

Das Remodeling, d.h. der Gefässumbau der kleinen Arterien im Lungenkreislauf, ist vermutlich der wichtigste Faktor in der Pathogenese der PAH. Es weist viele Eigenschaften eines neoplastischen Prozesses: unkontrollierte Proliferation, veränderter Zellmetabolismus, klonale Vermehrung und Resistenz gegenüber dem programmierten Zelltod (Apoptose) (17). Der Gefässumbau ist in den kleinen pulmonalen Arterien (<300 µm) durch exzessives Zellwachstum in allen vaskulären Schichten charakterisiert (Abbildung 2), insbesondere durch die unkontrollierte Proliferation glatter Muskelzellen. Das venöse Remodeling ist weniger gut definiert, kann jedoch bei pulmonaler venookklusiver Erkran-

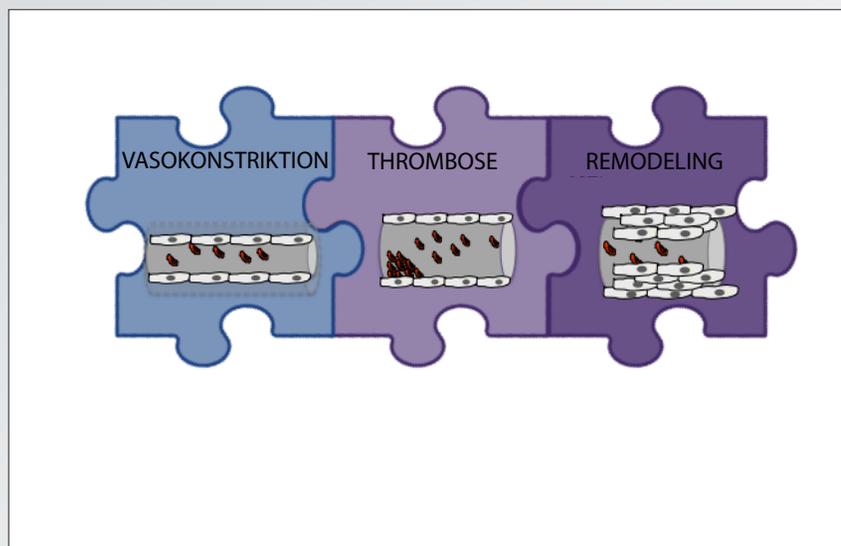


Abbildung 1

Die drei pathogenetischen Faktoren der pulmonalen Hypertonie. Vasokonstriktion alleine kommt im frühen Stadium der Erkrankung vor; Mikrothrombosen werden mit zunehmender Häufigkeit im weiteren Verlauf beobachtet; Remodeling der kleinen Lungengefäße ist vermutlich der wichtigste Faktor.

kung und bei postkapillärer Druck-erhöhung infolge von Linksherzinsuffizienz beobachtet werden (18). In anekdotischen Fallberichten wurde über eine deutliche Verbesserung von PAH-Patienten mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (insbesondere Imatinib) berichtet (19, 20). In einer kürzlich publizierten kleinen Studie wurde dies bestätigt und eine Verbesserung bezüglich Funktionsklasse und Lebensqualität durch Imatinib postuliert (21). Mechanistisch wird dies mit einem «reversen Remodeling» und antiproliferativen Effekten erklärt. Allerdings gibt es keine pathologischen Befunde, die derartige Effekte bestätigen. Darüber hinaus limitieren mangelnde Spezifität und substanzielle Nebenwirkungen die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (22, 23). Das Remodeling bleibt somit die Achillesferse in der Langzeittherapie bei PAH-Patienten und bestimmt noch immer Chronizität, Progression und Unheilbarkeit der Erkrankung. Die pathogenetischen Prozesse des Re-

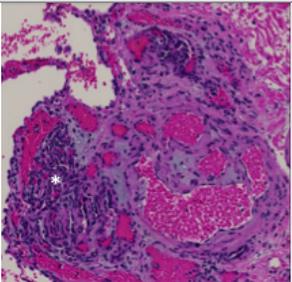
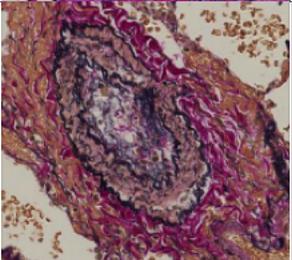
modelings hat man noch nicht völlig verstanden. Eine kaum überschaubare Anzahl von Wachstumsfaktoren, Mitogenen, Zytokinen, Ionenkanalrezeptoren, Neurotransmittern, Viren und Transkriptionsfaktoren ist daran beteiligt (24, 25).

Einer der am besten untersuchten Faktoren ist der Rezeptor BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type II), ein Mitglied der «Transforming-growth-factor-beta-Superfamilie». BMPR2 ist auf pulmonalen Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen zu finden. Der Rezeptor gilt als zentraler Regulationsfaktor im Zusammenhang mit dem Remodeling pulmonaler Arterien.

Nach der Bindung eines Liganden an BMPR2 werden in der Zelle Transkriptionsfaktoren aktiviert, die wiederum pro-apoptotische Gene einschalten. Eine überschüssige Proliferation wird somit gebremst. Bei Störungen im BMPR2-Signalweg, beispielsweise durch Mutationen, kommt es hingegen zu einem pro-proliferativen Status. Bei

70 Prozent der Patienten mit erblicher PAH und bei bis zu 20 Prozent derjenigen mit idiopathischer PAH wurden Mutationen gefunden, die zu einem Verlust der BMPR2-Funktion führen (26, 27); es handelt sich dabei häufig um Rearrangements oder De-novo-Mutationen (28, 29).

Darüber hinaus wurden auch nicht-genetische Dysregulationen des BMPR2 in vielen anderen Formen der pulmonalen Hypertonie beobachtet, so zum Beispiel bei Hypoxie-induzierter pulmonaler Hypertonie (30, 31), chronischer Herzinsuffizienz (33) und PAH bei systemischer Sklerose (32), kongenitaler Herzkrankheit (33, 34) und HIV (35). In allen Fällen war die Proteinexpression des BMPR2 reduziert. Interessanterweise gibt es auch einen Zusammenhang zwischen BMPR2 und Endothelin-1 (36) – möglicherweise besteht so eine Verbindung zwischen Vasokonstriktion und Remodeling.

<b>Intima</b>	<b>Endotheliale Zellen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation</li> <li>• Zellschicht aus Myofibroblasten und extrazellulärer Matrix («Neointima»)</li> <li>• Plexiforme Läsionen (nur bei PAH)</li> <li>• Thrombose</li> <li>• Luminale Okklusion</li> </ul>	
<b>Media</b>	<b>Glatte Muskelzellen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übermäßige Proliferation</li> <li>• Distale Extension</li> <li>• Transmigration</li> </ul>	
<b>Adventitia</b>	<b>Fibroblasten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation/Synthese von Matrixproteinen</li> <li>• Neovaskularisation der Vasa vasorum</li> </ul>	

**Abbildung 2**

**Remodeling verschiedener Zelltypen in pulmonalen Arterien.** Alle vaskulären Zelltypen (Endothel, glatte Muskelzellen, Fibroblasten der Adventitia) sind vom Prozess des Remodelings betroffen und weisen eine übermäßige Proliferation auf. Die Akkumulation von Myofibroblasten und extrazelluläre Matrixproteine innerhalb des Endothels wird als «Neointima» bezeichnet. Bei den plexiformen Läsionen (weisser Stern) handelt es sich um ein System dünnwandiger, dilatierter Gefässe infolge der endothelialen Proliferation. Diese Läsionen finden sich nur bei der PAH. Die auffälligsten Veränderungen sind innerhalb der Media zu beobachten. Sie werden durch ein Ungleichgewicht zwischen pro-proliferativer und apoptotischer Aktivität glatter Muskelzellen verursacht sowie die Transmigration dieser Zellen und von Myofibroblasten in das Endothel. Innerhalb der Adventitia ist die neue Vaskularisation der Vasa vasorum und eine erhöhte Produktion von Matrixproteinen erkennbar (Elastin-Van-Gieson-Färbung [EVG]). Diese Veränderungen führen zu einer exzessiven Hyperplasie, einer erhöhten Gefässdicke und luminaler Okklusion (Übersicht s. [40])

Histologische Bilder: Bart Vrugt, USZ; diese Arbeit wurde unterstützt durch den SNF Grant 31003A\_144212

Insgesamt spricht die aktuell vorliegende Evidenz dafür, dass v.a. die gestörte Funktion des Rezeptormoleküls BMP2 zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose und dadurch letztlich zu vaskulärem Remodeling führt.

Als weiterer wichtiger Prozess für das Remodeling werden entzündliche Prozesse diskutiert, das heisst komplexe Interaktionen zwischen humoraler und zellulärer Immunität, die durch infektiöse, toxische oder autoimmune Trigger in Gang gesetzt werden. Ansammlungen von T- und B-Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen in der Gefässwand und dem umgebenden Gewebe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind beschrieben worden (14, 37).

Auch ist die Regulation vieler Zytokine bei pulmonaler Hypertonie gestört, wobei die pathogenetische Bedeutung im Einzelnen meist nicht bekannt ist.

Manche Zytokinpiegel erlauben aber bessere prognostische Aussagen als hämodynamische Parameter (38).

Kürzlich konnte man zudem in einer experimentellen Studie zeigen, dass eine gestörte BMP2-Funktion mit einem Anstieg der inflammatorischen Zytokine Interleukin-6 und -8 in pulmonalen glatten Muskelzellen einhergeht (39). Auch hier zeigt sich somit ein Link zwischen verschiedenen pathogenetischen Faktoren, in diesem Fall zwischen Entzündungsaktivität und vaskulärem Remodeling.

Literatur: Die Referenzliste ist unter <http://www.sgph.ch/index.php/newsletter.html> einsehbar.

## Jahrestagung SGI/GESKES/SGPH 22.-23.09.2016, Montreux

### FIRST ANNOUNCEMENT



Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin | SGI  
Société Suisse de Médecine Intensive | SSMI



Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz | GESKES  
Société Suisse de Nutrition Clinique | SSNC



Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie | SGPH  
Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire | SSHP

21. September 2016

SGI Postgraduate Course  
ICU Management Seminar  
Nurse Education Workshops

22.-23. September 2016

Gemeinsame Jahrestagung SGI | GESKES | SGPH  
Réunion annuelle commune SSMI | SSNC | SSHP

Music & Convention Center, Montreux  
[www.imk.ch/sgj2016](http://www.imk.ch/sgj2016)

### Take home messages

- Die pulmonale Hypertonie ist durch einen mittleren pulmonal-arterieller Druck  $\geq 25$  mmHg im Lungenkreislauf definiert. Eine «Pulmonale Hypertonie» kann verschiedene Ursachen haben, die häufig in die gleiche Trias pathophysiologischer Mechanismen münden: Vaskokonstriktion, Mikrothrombosen und Remodeling der pulmonalen Arterien.
- Die derzeit verfügbaren spezifischen Therapien zielen auf verschiedene Elemente der vaskokonstriktiven Pathomechanismen; sie lindern die Symptome und steigern die Lebensqualität der Patienten erheblich, ohne kurativ wirksam zu sein.
- Das vaskuläre Remodeling ist wahrscheinlich der wichtigste pathogenetische Faktor, eine spezifische Anti-Remodeling-Therapie gibt es jedoch noch nicht. Experimentelle Studien, welche versuchen, Störungen im BMP2-Signalweg zu korrigieren, lieferten diesbezüglich zwar ermutigende Resultate. Von einer Anwendung in der klinischen Praxis ist man aber noch weit entfernt.

## Jahrestagung SGK/SGHC/SGP 15.-17.06.2016, Lausanne

SGPH zu Gast an der

**Gemeinsamen Jahrestagung 2016  
SGK | SGHC | SGP**

**15.-17. Juni 2016**

**SwissTech Convention Center Lausanne**



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE  
SOCIÉTÉ SUISSE DE PNEUMOLOGIE  
SOCIETÀ SVIZZERA DI PNEUMOLOGIA



### Autoren

PD Dr. med. Lars C. Huber, Hannah Bye, Matthias Brock, PhD  
Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

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

**Redaktion:** Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortliche Redaktorin:** Annick Steiner  
**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

