

Diagnostik der pulmonalen Hypertonie – Neues nach dem 5. Weltkongress

Diagnosis of Pulmonary Hypertension – Novelties after the 5th World Conference



G. Kovacs^{1,2}, M. Pienn², H. Olschewski^{1,2}

¹ Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Lungenkrankheiten, Graz, Österreich

² Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich

Lernziele

Ziel des Manuskripts ist es, die Neuigkeiten im Bereich der Diagnose einer Pulmonalen Hypertonie nach Ausgabe der Empfehlungen des fünften PH Weltkongresses zu diskutieren. Wir beschreiben und diskutieren in erster Linie die Erneuerungen, welche in der täglichen Routine die größte klinische Relevanz haben könnten.

Einleitung

Im Februar 2013 hat der 5. Pulmonale Hypertonie (PH) Weltkongress in Nizza stattgefunden. Aufgrund der aktuellsten Studien wurden beim Kongress neue Empfehlungen für die Diagnostik der PH ausgearbeitet und am Ende des vergangenen Jahres veröffentlicht [1]. Die wichtigste diagnostische Untersuchung zur PH bleibt – wie bereits seit den ersten Empfehlungen – die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Nach wie vor gilt, dass ohne eine Rechtsherzkatheteruntersuchung eine PH nicht mit letzter Sicherheit diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich ist die Klassifizierung der Erkrankung weiterhin sehr stark von dieser Untersuchung abhängig. Obwohl die Untersuchung in den Expertenzentren seit Jahrzehnten praktisch unverändert durchgeführt wird, mussten viele Fragen im Rahmen des Weltkongresses erneut diskutiert werden.

Im Bereich der nicht-invasiven bildgebenden Untersuchungen gab es in den letzten Jahren eine rasche Entwicklung in der Medizin. Auch bei der pulmonalen Hypertonie spielen moderne nicht-invasive Methoden eine immer größere Rolle. Im zweiten Teil des Manuskriptes werden wir die wichtigsten Fortschritte sowie die mögliche zukünftige Rolle nichtinvasiver Untersuchungsmethoden im Bereich PH zusammenfassen.

Abschließend möchten wir den aktuellen diagnostischen Algorithmus der PH vorstellen.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Integration von PAP-Werten bei Ruhe und Belastung

Die Definition einer PH ist unverändert gegenüber der letzten Empfehlung aus dem Jahre 2009 [2]. Der mittlere pulmonale Druck muss in Ruhe ≥ 25 mmHg liegen, gemessen mittels Rechtsherzkatheter. Um die Definition einer pulmonal arteriellen Hypertonie zu erfüllen, muss zusätzlich auch der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg liegen und der pulmonale Gefäßwiderstand 3 Wood Einheiten überschreiten [1]. Bereits 2008, beim Weltkongress in Dana Point, wurde die sogenannte belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie von der Definition der pulmonalen Hypertonie entfernt, da frühere Daten zeigten, dass der pulmonale Druck bei Belastung stark vom Alter und der Belastungsstufe abhängig ist (● **Abb. 1**) [3]. Deswegen war eine einheitliche Grenze für die Definition nicht länger haltbar. Seit dieser Entscheidung wurden mehrere Studien durchgeführt, um die belastungsinduzierten Änderungen bei gesunden Personen und Patienten mit einem Risiko (in erster Linie Sklerodermie) für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zu untersuchen [4–7]. Bei gesunden Probanden wurde festgestellt, dass unter Belastung bis zu einem Herzzeitvolumen von 10 l/min sehr selten ein pulmonaler Mitteldruck über 30 mmHg auftritt (● **Abb. 2**) [8]. Das entspricht einem Anstieg von höchstens 3 mmHg/L/min. Diese Daten wurden beim PH Weltkongress diskutiert und könnten eventuell eine neue Basis für die Trennung zwischen einem physiologischen und pathologischen belastungsinduzierten Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks bei Belastung sein. Eine solche Abgrenzung wäre aus klinischer Sicht sehr wichtig, weil Studien bei Sklerodermie-Patienten gezeigt haben, dass ein überproportionaler belastungsinduzierter PAP Anstieg mit einer schlechten Prognose einhergeht und mit einer deutlich herabgesetzten körperlichen Leistungskapazität assoziiert ist [4,5]. Eine weitere Entität, welche mit belastungsinduzierten Veränderun-

VNR

2760512014144213369

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377955>
Pneumologie 2014; 68: 743–751
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. Gabor Kovacs
Klinische Abteilung für
Pulmonologie
Universitätsklinik für Innere
Medizin (UKIM) Medizinische
Universität Graz
Auenbruggerplatz 20
A-8036 Graz
Österreich
gabor.kovacs@klinikum-graz.at

Abb. 1 a Mittlerer pulmonal arterieller Druck (Mittelwert \pm Standardabweichung) in Ruhe und bei leichter Belastung in der liegenden Position bei gesunden Probanden zwischen 18–30 Jahre (blau, $n=144$), 30–50 Jahre (orange, $n=169$) und ≥ 50 Jahre (grün, $n=91$) (übernommen mit Genehmigung der European Respiratory Society [3]). **b** Mittlerer pulmonal arterieller Druck und Herzzeitvolumen (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei gesunden Probanden in Ruhe, bei leichter und bei maximaler Belastung ($n=193$) (übernommen mit Genehmigung der European Respiratory Society [3]).

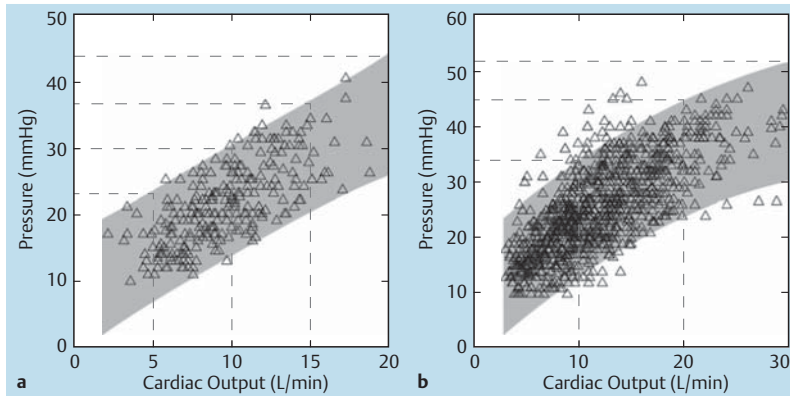
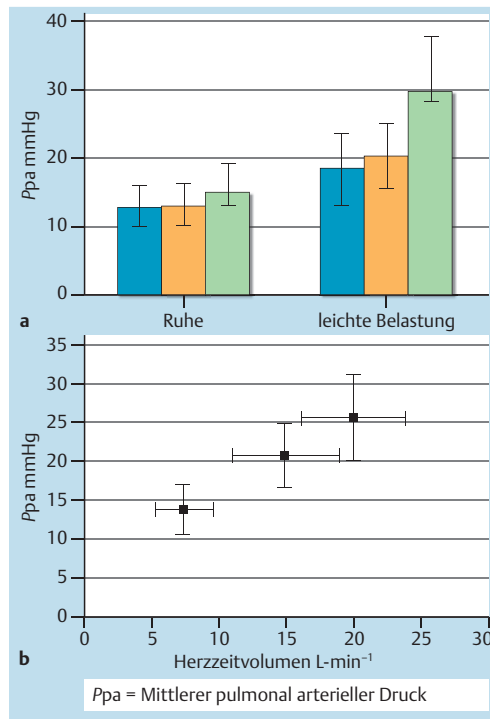


Abb. 2 Verhältnis zwischen dem mittleren pulmonal arteriellen Druck und Herzzeitvolumen in Ruhe und bei steigender Belastung bei $n=24$ herz- und lungengesunden Patienten (**a**) und bei $n=113$ gesunden Kontrollen (**b**) gemessen mittels Rechtsherzkatheter (**a**) und Echokardiografie (**b**). Die mittlere pulmonal arteriellen Druckwerte bei Herzzeitvolumina von 10, 20 und 30 l/min sind eingezeichnet (übernommen mit Genehmigung der American Thoracic Society [8]).

gen in Zusammenhang stehen könnte, sind die Patienten mit einer sogenannten „Borderline“-Erhöhung des pulmonalen Druckes (21–24 mmHg). Eine aktuelle Analyse zeigte, dass die Patienten mit einer Borderline-Erhöhung des pulmonalen Druckes unter Belastung einen steileren Anstieg des pulmonalen Druckes aufwiesen. Damit könnten nicht nur ausgeprägte hämodynamische Änderungen bei Belastung, sondern auch diskrete hämodynamische Veränderungen in Ruhe (Borderline-Erhöhung des pulmonalen Druckes, leichtgradige Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes oder eingeschränkte pulmonal vasculäre Compliance) auf eine frühe pulmonal-vasculäre Erkrankung hinweisen.

Es liegen natürlich weiterhin wichtige unbeantwortete Fragen vor: Sollen Patienten mit und ohne eine Risikorerkrankung für PH unterschiedlich bewertet werden? Wann reden wir über eine latente Linksherzfunktions Einschränkung (Anstieg des PAWP über welche Grenze bei Belastung)? Könnten belastungsinduzierte Veränderungen eine therapeutische Konsequenz haben?

Die belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie ist nach wie vor nicht Teil der Definition der pulmonalen Hypertonie. Es sind weitere Studien notwendig, um die klinische Bedeutung dieser hämodynamischen Veränderung vollständig zu verstehen. Eine Therapie für Patienten mit lediglich belastungsinduzierten hämodynamischen Veränderungen wird derzeit nicht empfohlen. Ein steiler Anstieg des pulmonalen Druckes bei Belastung, z. B. über 30 mmHg bei einem Herzzeitvolumen von 10 l/min könnte als mögliche Abgrenzung zwischen einem physiologischen und pathologischen Blutdruck gelten.

Fluid Challenge-Test

In der aktuellen diagnostischen Empfehlung wird ganz plakativ beschrieben, dass eine pulmonale Hypertonie häufig durch eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels hervorgerufen wird und dass dies nicht immer mit einem erhöhten PAWP in Ruhe assoziiert sein muss [1]. Das bedeutet, dass Patienten mit einem normalen PAWP, aber mit klinisch bestätigter diastolischer Dysfunktion als Patienten mit „PH bei Linksherzerkrankungen“ klassifiziert werden können. Die zuverlässige Trennung zwischen Patienten mit einer PAH bzw. Patienten mit einer PH bei Linksherzerkrankungen, aber noch normalem PAWP wäre von großer klinischer Relevanz und hätte unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Eine mögliche Methode für die Trennung dieser Gruppen wäre der sogenannte „Fluid Challenge-Test“ im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dies bedeutet, dass während der Rechtsherzkatheteruntersuchung innerhalb von kurzer Zeit größere Mengen von IV-Infusionen appliziert werden (500 ml bis 2000 ml). Diese Intervention führt bei einer „latenten“ Linksherzinsuffizienz (i.e.L. bei einer diastolischen Dysfunktion) zu einem steilen Anstieg des PAWP. Die vorliegenden Daten sind aber leider nicht einheitlich. Eine frühe Studie zeigte zwar, dass Patienten mit einer Herzerkrankung mit einem deutlich steileren Anstieg des PAWP auf den Fluid Challenge-Test reagieren [9], in den neueren Studien war diese Trennung jedoch nicht mehr so scharf möglich [10], und auch Patienten ohne Linksherzfunktions Einschränkung zeigten manchmal einen steilen Anstieg der pulmonalen Druckwerte nach dem Fluid Challenge-Test. Die Methode könnte daher helfen, Patienten mit PAH und Patienten mit einer latenten Linksherzerkrankung voneinander zu unterscheiden, wird aber eine adäquate klinische Ein-



schätzung des Arztes nicht ersetzen. Zusätzlich ist für den Fluid Challenge-Test eine Standardisierung notwendig. Als Alternative kommt auch hier die Belastungsuntersuchung in Frage, um eine relevante, aber „latente“ diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels nachzuweisen, aber wie oben diskutiert, wäre zunächst eine Standardisierung der Untersuchung und eine Definition der Grenzwerte notwendig.

Die Erkennung von Patienten mit einer klinisch relevanten diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels, aber mit einem normalen PAWP ist von großer Wichtigkeit. Zu diesem Zweck kommt der sogenannte „Fluid Challenge-Test“ in Frage. Die Methode braucht aber eine Standardisierung und Validisierung, bevor sie allgemein empfohlen werden kann.

Nulllinie

In der bisherigen Praxis wurden für die Rechtsherzkatheteruntersuchung verschiedene Nulllinien als Referenzlinie verwendet. Die vier am häufigsten verwendeten Nulllinien waren 5 cm unterhalb des Sternums, 1/3 des Thoraxdurchmessers, die Hälfte des Thoraxdurchmessers und 10 cm über der Untersuchungsliege bei flach liegenden Patienten. Überraschenderweise fehlte bis jetzt eine Standardisierung. Eine rezente Arbeit beschrieb (Abb. 3) [11], dass die Verwendung unterschiedlicher Referenzlinien bei den selben Patienten zu erheblichen Unterschieden im Messergebnis führen kann; z.B. wenn ein Patient einen Thoraxdurchmesser von 25 cm hat, liegen zwischen Nulllinie „5 cm unterhalb des Sternums“ und Nulllinie „10 cm über dem Tischniveau“ 10 cm, welche einem Druckunterschied von 7,8 mmHg entsprechen. Dieser Unterschied kann klinisch sehr relevant sein und den Unterschied zwischen normaler Hämodynamik und manifester pulmonaler Hypertonie ausmachen. Um solche Diskrepanzen zukünftig zu vermeiden, empfiehlt die aktuelle Weltkonferenz, dass die Höhe der verwendeten Nulllinie in jeder wissenschaftlichen Studie angegeben wird und bevorzugt die Referenzlinie beim mittleren Thoraxdurchmesser verwendet werden soll. Dies entspricht bei den meisten Patienten der Höhe des linken Vorhofes. In einer aktuellen Publikation wird auch in Erwägung gezogen, wie diese Referenzlinie in der sitzenden oder halbsitzenden Position (z.B. bei Belastungsuntersuchungen auf dem Ergometer) bestimmt werden soll [12]. Es wird die Einführung eines hydrostatischen Indifferenzpunktes empfohlen (Abb. 4), welcher durch den Schnittpunkt von 3 Ebenen (median sagittal, transversal auf der Hälfte des Thoraxdurchmessers und horizontal in der Höhe des 4. Intercostalraumes) definiert wird.

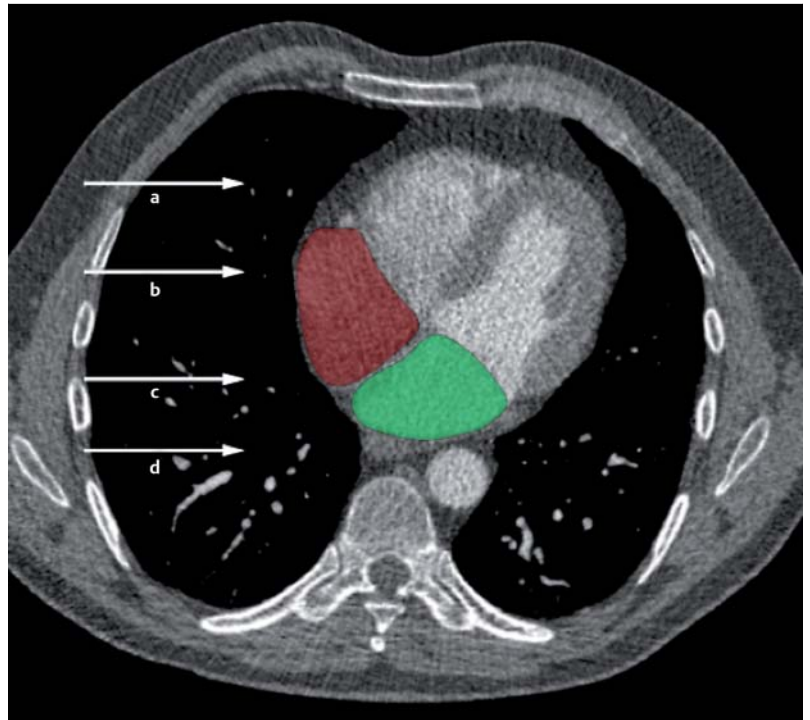


Abb. 3 In einem repräsentativen CT-Bild sind die vier am häufigsten verwendeten Nulllinien eingezeichnet: **a** 5 cm unterhalb des Sternums, **b** 1/3 des Thoraxdurchmessers, **c** die Hälfte des Thoraxdurchmessers und **d** 10 cm über der Untersuchungsliege. Der rechte und linke Vorhof sind rot bzw. grün angemalt (übernommen mit Genehmigung der European Respiratory Society [11]).

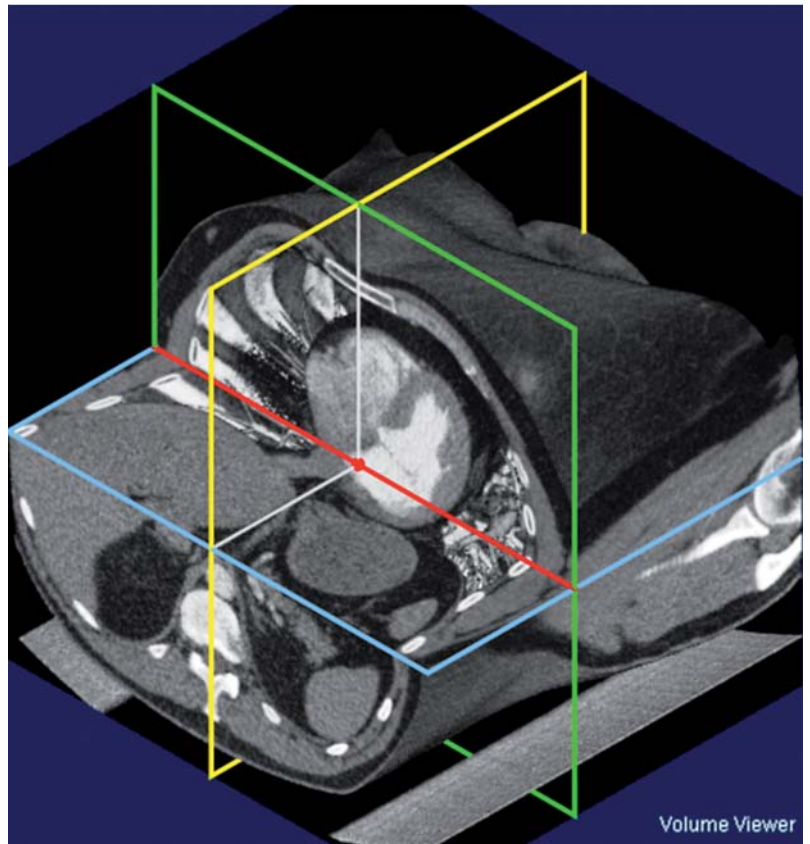


Abb. 4 Der empfohlene Referenzpunkt (roter Punkt) definiert durch den Schnittpunkt von 3 Ebenen (median sagittal – gelb, transversal auf der Hälfte des Thoraxdurchmessers – blau und horizontal in der Höhe des 4. Intercostalraumes – grün). Die rote Linie zeigt die phlebostatische Achse (übernommen mit Genehmigung der American Thoracic Society [12]).

Es wurde anerkannt, dass die Standardisierung einer Nulllinie für die Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig ist. In der liegenden Position wird die Verwendung der Nulllinie in Höhe des mittleren Thoraxniveaus empfohlen.

Atembedingte Änderungen des pulmonalen Druckes

Die Berücksichtigung der atmungsbedingten Änderungen des pulmonalen Druckes während der hämodynamischen Messungen ist eine besondere Herausforderung. Man hat sich bereits zum Zeitpunkt der ersten Katheteruntersuchungen mit dieser Problematik beschäftigt und erkannt, dass der intrathorakale Druck und damit der gemessene pulmonale Druck atembedingten Schwankungen unterliegen. Der intrathorakale Druck kann in der Praxis durch die Messung des intraösophagealen Druckes geschätzt werden. Die Durchführung dieser Messung bei jeder Rechtsherzkatheteruntersuchung scheint aber nicht praktikabel zu sein. Um die Auswirkungen der intrathorakalen Druckänderungen während des respiratorischen Zyklus zu minimieren, wurde vorgeschlagen, dass der pulmonale Druck während drei respiratorischen Zyklen gemittelt werden soll. In den 1970er Jahren entstanden neue Empfehlungen, den pulmonalen Druck endexpiratorisch (FRC Niveau) zu messen, weil sich in dieser Position die nach innen und außen gerichteten Kräfte im Brustkorb ausgleichen. In den letzten Jahrzehnten wurde dies in vielen Zentren übernommen. In den aktuellen Empfehlungen ist diese Vorgangsweise ebenfalls enthalten. Beim letzten Weltkongress wurde dieses Thema allerdings wieder diskutiert, weil es auch Argumente für die Verwendung des digitalen Mittelwerts des Drucks über mehrere Atemzüge gibt [12]. Einerseits zeigen ältere und auch aktuellere Studien, dass die respiratorischen Schwankungen des intrathorakalen Druckes bei Patienten mit COPD durch die positiven intrathorakalen Druckwerte während der Ausatmung steigen, welche auch den gemessenen pulmonalen Druck erhöhen. Diese Schwankungen sind bei COPD-Patienten während Belastung noch stärker ausgeprägt. Deswegen wäre bei Patienten mit abnormalen intrathorakalen Druckwerten besonders bei Belastung die Verwendung von gemittelten Druckwerten physiologischer. Ein weiterer Faktor ist der pulmonale Pulsus Paradoxus, welcher darin besteht, dass sich bei Inspiration durch den Abfall des intrathorakalen Drucks der venöse Rückfluss erhöht, welcher gleichzeitig mit dem Abfall des pulmonal arteriellen Mitteldrucks zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und des transmuralen Druckes in den Pulmonalarterien führt. Diese komplizierten hämodynamischen Effekte neutralisieren sich gegenseitig, wenn die Werte über mehrere respiratorische Zyklen gemittelt werden. Ein weiteres Argument für die Mittelung ist, dass auch

die Erfassung des Herzzeitvolumens über mehrere respiratorische Zyklen hinweg erfolgt.

Laut der aktuellen Empfehlung soll die Erfassung des pulmonalen Druckes endexpiratorisch, ohne Atemkommando, erfolgen. Alternativen, z. B. die Erfassung des pulmonalen Druckes über mehrere respiratorische Zyklen, werden bei weiteren Konsensuskonferenzen diskutiert.

Nicht-invasive bildgebende Untersuchungen

▼ Computertomografie

Die Computertomografie (CT) wird im Diagnosealgorithmus der PH relativ früh eingesetzt, um Erkrankungen wie interstitielle Lungenkrankheiten oder die pulmonale venookklusive Erkrankung auszuschließen. Neben der Verwendung des CT zum Ausschluss von Lungenkrankheiten ist in der Literatur auch eine Vielzahl von Maßen beschrieben, welche direkt auf PH hinweisen [13–16]. Die am häufigsten beschriebenen Maße sind der Durchmesser der Pulmonalarterie (D_{PA}) und das Verhältnis von D_{PA} zum Durchmesser der Aorta (D_{Ao}). Aktuelle Studien schlagen Grenzwerte von 29 mm und 1 für D_{PA} bzw. das D_{PA}/D_{Ao} -Verhältnis vor [17] und zeigten Sensitivitäten/Spezifitäten von 94%/62% bzw. 63%/93% bei der Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne PH [18]. Ein weiteres Zeichen sind erweiterte, segmentale Pulmonalarterien im Vergleich zu den benachbarten Bronchien (inverses Siegelring-Zeichen) [19]. Gewundene Gefäße sind ein weiteres Zeichen für erhöhten Druck [20] und wurden in einer Studie zu Pulmonalangiografie bei IPAH-Patienten mit Lungenhochdruck in Verbindung gebracht [21]. In einer kürzlich veröffentlichten Pilotstudie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Krümmung von Gefäßsegmenten und mPAP nachgewiesen werden, die über einen automatisierten Algorithmus errechnet werden kann. Für den Nachweis einer PH war eine Sensitivität/Spezifität von 83%/83% festzustellen [22].

Die bisher genannten Parameter können aus statischen CT-Untersuchungen ermittelt werden. Aber auch dynamische Untersuchungen liefern verschiedene Maße, die auf PH hinweisen. Mittels EKG-getriggertem Herz-CT kann auch die Pulsation der Pulmonalarterie (prozentuelle Änderung des D_{PA} während eines Herzschlages) ermittelt werden, welche bei Patienten mit PH verringert ist [23]. Die dynamische Beurteilung eines Kontrastmittelflusses durch die Pulmonalarterie bzw. Lunge liefert verschiedene Zeitmaße, die ebenfalls auf PH hindeuten können. Dies kann die Zeit vom Start der Kontrastmittelinjektion bis zum Erreichen einer vordefinierten Röntgenabschwächung sein [24], die Zeit bis zum Maximum in der PA oder die Transitzeit durch die Lunge zwischen PA und Aorta sowie die Fortpflanzungszeit



von Hauptstamm der PA in rechte und linke PA [25]. In einer Pilotstudie war letztere ein besonders scharfes Kriterium zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne PH (Sensitivität/Spezifität von 100%/100% bzw. 93%/80% zwischen Hauptstamm und rechter PA bzw. linker PA).

Aufgrund der verbesserten zeitlichen Auflösung moderner Computertomografen kann auch die Morphologie des Herzens evaluiert werden. Neben diversen Fehlbildungen des Herzens (Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt) kann, ähnlich wie mit der MRT, bei Patienten mit PH ein vergrößertes Verhältnis des rechtsventrikulären zum linksventrikulären Lumen sowie ein gerades oder linksseitig gebogenes Ventrikelseptum gefunden werden [26].

Limitierungen der CT-Bildgebung sind einerseits die Röntgenstrahlung und andererseits die häufig notwendige Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel.

Die Computertomografie ist eine vielversprechende Methode, welche in Zukunft nicht nur in der Differenzialdiagnostik der PAH und für den Ausschluss pulmonaler Erkrankungen verwendet werden kann, sondern auch eine nicht-invasive hämodynamische Evaluierung ermöglichen könnte. Allerdings müssen zuerst die vielversprechenden ersten Studien in einem prospektiven, multizentrischen Setting bestätigt werden.

Magnetresonanz (MRI)

Die Kernspintomografie gilt seit Jahren als Goldstandardmethode zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion [27]. Aus diesem Grund spielt die Methode trotz ihrer Nachteile (längere Untersuchungszeit, Ausschluss von Patienten mit Platzangst und Herzschrittmacher) eine zunehmende Rolle. In einer aktuellen multizentrischen Studie, welche in Schottland, Italien, den Niederlanden und Österreich durchgeführt wurde, konnte die Besserung der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels MRI nachgewiesen werden, die eine gezielte Therapie erhalten haben [28].

Neben der Erfassung der rechtsventrikulären Funktion (Volumen des rechten Ventrikels, rechtsventrikuläres Schlagvolumen, Auswurf-fraktion, Herzzeitvolumen, Muskelmasse) streben neue Studien an, die Hämodynamik (vor allem den mittleren pulmonal arteriellen Druck) nicht invasiv mittels MRI in verschiedenen Formen der PH zu erfassen. Die mit Rechtsherzkatheter kontrollierten Studien sind in diesem Bereich sehr vielversprechend [29–31]. Eine besondere Rolle könnte die Kernspintomografie in der bildgebenden und hämodynamischen Evaluierung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie spielen, weil neuere Sequenzen eine gute Darstellung der Lungenperfusion und der chronischen Perfusionsdefekte erlauben [32,33].

Die Kernspintomografie ist die Goldstandardmethode zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion, welche bei Patienten mit PH von großer Wichtigkeit ist. Neue Studien setzen sich das Ziel, auch die pulmonale Hämodynamik und Perfusion mit der Methode zu erfassen. Diese müssen noch prospektiv validiert werden, bevor sie in die offiziellen Empfehlungen aufgenommen werden können.

Diagnostischer Algorithmus

Der diagnostische Algorithmus einer PH hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich geändert [1]. Die wichtigste nicht-invasive Methode bleibt die Echokardiografie. Mittels Echokardiografie kann der systolische pulmonal arterielle Druck durch die Messung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Zusätzlich bietet die Echokardiografie wichtige Hinweise auf PH anhand von verkürzter pulmonaler Akzelerationszeit, rechtsventrikulärer Dilatation, Hypertrophie der rechtsventrikulären Wand, erweiterter zentraler Pulmonalarterie und eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion. Weiterhin kann mittels Echokardiografie die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion sowie der Zustand der Herzklappen beurteilt werden.

Neuere echokardiografische Methoden wurden in den letzten Jahren zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion bei PH Patienten beschrieben und spielen bei Rechtsherz-Echokardiografie-Untersuchungen eine zunehmend wichtige Rolle. Neben der bereits seit Jahren etablierten TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) gehört zu diesen neueren Parametern z.B. die Messung des rechtsventrikulären longitudinalen Strain, welcher mittels Gewebedoppler erfasst wird. In den aktuellen Arbeiten konnten Zusammenhänge bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zwischen dem rechtsventrikulären longitudinalen Strain und invasiven rechtsventrikulären Funktionsparametern sowie dem Überleben beschrieben werden [34,35]. Die longitudinale Verkürzung des rechten Ventrikels wird zusätzlich mittels Gewebedoppler durch die Höhe der S' Welle erfasst, welche einen einfachen neuen Funktionsparameter darstellt [36]. Die rechtsventrikuläre Ejektionseffizienz [37], die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit [38] und der rechtsventrikuläre Speckle-tracking, welcher die Bewegung der Herzgewebe analysiert [39], sind weitere vielversprechende Parameter und Methoden zur Widerspiegelung der rechtsventrikulären Funktion.

Die dreidimensionale Echokardiografie ist eine weitere Methode, welche in der Erfassung der rechtsventrikulären Funktion eine wesentliche Rolle spielen könnte. Zu diesem Zweck wurden die ersten Studien bei Patienten mit PH erfolgreich durchgeführt [40, 41] und die Ergebnisse



mit der Goldstandard Kernspintomografie verglichen. Ein weiterer wichtiger Beitrag der letzten Jahre war die Etablierung echokardiografischer Referenzwerte für den rechten Vorhof und Ventrikel [42].

Weitere nicht-invasive Untersuchungen (EKG, Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Labor) dienen in erster Linie dazu, relevante linkskardiale und pulmonale Erkrankungen zu detektieren. Bei Feststellung einer relevanten linkskardialen oder pulmonalen Erkrankung und Vermutung einer damit erklärbaren leichten PH soll die vorliegende Grunderkrankung abgeklärt und behandelt werden. In Abwesenheit solcher Grunderkrankungen und bei Verdacht auf PH in der Echokardiografie ist eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter indiziert. Zum Ausschluss einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie soll eine Lungenperfusionsszintigrafie durchgeführt werden. Kleine, nicht-segmentale Defekte und diffuse Perfusionsinhomogenitäten können auch bei PAH Patienten vorliegen, nie jedoch typische segmentale Ausfälle. Im Rahmen der Abklärung sollen die Patienten für eine eventuelle Kollagenose, HIV und Leberzirrhose untersucht werden, welche wichtige Risikoeerkrankungen für die PH darstellen.

Bei Risikoerkrankungen wie etwa Sklerodermie könnten spezielle diagnostische Screeningalgorithmen sinnvoll sein. In der vor kurzem publizierten DETECT Studie [43] wird ein komplexer Algorithmus vorgeschlagen, welcher es erlaubt auf einen Teil der Rechtsherzkatheteruntersuchungen zu verzichten, ohne viele Patienten zu übersehen. Der Algorithmus gilt allerdings nur für Sklerodermiepatienten mit einer DLCO <60%.

Die Echokardiografie ist nach wie vor die wichtigste nicht-invasive Untersuchung im diagnostischen Algorithmus der PH. Diese ist nicht nur für die Abschätzung des pulmonalen Druckes, sondern auch für die Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion sehr hilfreich. Zu diesem Zweck ist zur Zeit TAPSE der best etablierte Parameter. Mehrere neue Echoparameter gelten momentan als vielversprechende Forschungsinstrumente zur genaueren Erfassung der rechtsventrikulären Funktion, welche nach erfolgreicher multizentrischer Validierung in die Routine einfließen können. Weitere nicht-invasive Untersuchungen spielen in erster Linie in der Differenzialdiagnose eine wichtige Rolle. Die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosestellung der Erkrankung ist nach wie vor unverzichtbar. Eine Therapie der PAH darf ohne invasive hämodynamische Evaluation nicht eingeleitet werden.

Interessenkonflikt



G. Kovacs hat Vortragshonorare, Kongressunterstützung und Beratungshonorare von Actelion, Bayer, GSK, Pfizer, Novartis, Boehringer-Ingelheim, AOP, Chiesi erhalten.

H. Olschewski hat Vortragshonorare erhalten von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Novartis und Pfizer.

M. Pienn gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–50
- 2 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- 3 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 4 Kovacs G, Maier R, Aberer E et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886
- 5 Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151–157
- 6 Argiento P, Vanderpool RR, Mule M et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest* 2012; 142: 1158–1165
- 7 Lewis GD, Murphy RM, Shah RV et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 276–285
- 8 Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583
- 9 Bush CA, Stang JM, Wooley CF et al. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation* 1977; 56: 924–930
- 10 Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62
- 11 Kovacs G, Avian A, Olschewski A et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–1594
- 12 Kovacs G, Avian A, Pienn M et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257
- 13 Devaraj A, Hansell DM. Computed tomography signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clin Radiol* 2009; 64: 751–760
- 14 Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. *Radiographics* 2010; 30: 1753–1777
- 15 Junqueira FP, Lima CM, Coutinho AC et al. Pulmonary arterial hypertension: an imaging review comparing MR pulmonary angiography and perfusion with multidetector CT angiography. *Br J Radiol* 2012; 85: 1446–1456
- 16 Kreitner KF. Noninvasive imaging of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 99–111
- 17 Truong QA, Massaro JM, Rogers IS et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 147–154



- 18 *Dornia C, Lange TJ, Behrens G* et al. Multidetector computed tomography for detection and characterization of pulmonary hypertension in consideration of WHO classification. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36: 175–180
- 19 *Tan RT, Kuzo R, Goodman LR* et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest* 1998; 113: 1250–1256
- 20 *Han HC*. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. *J Vasc Res* 2012; 49: 185–197
- 21 *Kulik TJ, Clark RL, Hasan BS* et al. Pulmonary arterial hypertension: what the large pulmonary arteries tell us. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 759–765
- 22 *Helmlinger M, Pienn M, Urschler M* et al. Quantification of tortuosity and fractal dimension of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *PLoS One* 2014; 9: e87515
- 23 *Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M* et al. Pulmonary hypertension: ECG-gated 64-section CT angiographic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology* 2009; 250: 558–566
- 24 *Davarpanah AH, Hodnett PA, Farrelly CT* et al. MDCT bolus tracking data as an adjunct for predicting the diagnosis of pulmonary hypertension and concomitant right-heart failure. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1064–1072
- 25 *Pienn M, Kovacs G, Tscherner M* et al. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol* 2014; 24: 668–676
- 26 *Hoey ET, Gopalan D, Agrawal SK* et al. Cardiac causes of pulmonary arterial hypertension: assessment with multidetector CT. *Eur Radiol* 2009; 19: 2557–2568
- 27 *Kovacs G, Reiter G, Reiter U* et al. The emerging role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 458–470
- 28 *Peacock AJ, Crawley S, McLure L* et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 107–114
- 29 *Reiter U, Reiter G, Kovacs G* et al. Evaluation of elevated mean pulmonary arterial pressure based on magnetic resonance 4D velocity mapping: comparison of visualization techniques. *PLoS One* 2013; 8: e82212
- 30 *Kreitner KF, Wirth GM, Krummenauer F* et al. Noninvasive assessment of pulmonary hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension by high temporal resolution phase-contrast MRI: correlation with simultaneous invasive pressure recordings. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 722–729
- 31 *Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J* et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1036–1047
- 32 *Rajaram S, Swift AJ, Telfer A* et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678
- 33 *Wirth G, Bruggemann K, Bostel T* et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) – Potential Role of Multidetector-Row CT (MD-CT) and MR Imaging in the Diagnosis and Differential Diagnosis of the Disease. *RofO* 2014; 186: 751–761
- 34 *Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP* et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1299–1309
- 35 *Haack ML, Scherptong RW, Marsan NA* et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 628–636
- 36 *Rajagopalan N, Saxena N, Simon MA* et al. Correlation of tricuspid annular velocities with invasive hemodynamics in pulmonary hypertension. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 200–204
- 37 *Lopez-Candales A, Lopez FR, Trivedi S* et al. Right ventricular ejection efficiency: a new echocardiographic measure of mechanical performance in chronic pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2014; 31: 516–523
- 38 *Ernande L, Cottin V, Leroux PY* et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 297–306
- 39 *Li Y, Xie M, Wang X* et al. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 545–551
- 40 *Grapsa J, Gibbs JS, Cabrita IZ* et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 666–672
- 41 *Zhang QB, Sun JP, Gao RF* et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography for quantification of right ventricular volume: validation by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3991–3995
- 42 *Grunig E, Henn P, D'Andrea A* et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 117–124
- 43 *Coghlan JG, Denton CP, Grunig E* et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349



CME-Fragen Diagnostik der pulmonalen Hypertonie – Neues nach dem 5. Weltkongress

1 Die Definition einer pulmonalen Hypertonie ist:

- A Der mittlere pulmonal arterielle Druck in Ruhe oder bei Belastung ist ≥ 25 mmHg.
- B Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg bei Belastung.
- C Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe.
- D Der systolische pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg bei Belastung.
- E Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe und der pulmonale Gefäßwiderstand ist > 3 Wood Einheiten.

2 Die Definition einer pulmonal arteriellen Hypertonie ist:

- A Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe.
- B Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg bei Belastung (bei einem Herzzeitvolumen unter 10 l/min).
- C Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe und der pulmonale Gefäßwiderstand ist > 3 Wood Einheiten, unabhängig vom pulmonal arteriellen Verschlussdruck.
- D Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe und der transpulmonale Gradient ist ≤ 12 mmHg.
- E Der mittlere pulmonal arterielle Druck ist ≥ 25 mmHg in Ruhe, der pulmonale Gefäßwiderstand ist > 3 Wood Einheiten, und der pulmonal arterielle Verschlussdruck ist ≤ 15 mmHg.

3 Welche Aussage zu „PH bei Linksherzerkrankungen“ ist richtig?

- A Es wird empfohlen, dass ein Fluid Challenge zur Demaskierung einer latenten PH bei Linksherzerkrankungen verwendet wird.
- B Es wird empfohlen, dass ein Belastungstest und die Messung des pulmonal arteriellen Verschlussdrucks bei Belastung zur Demaskierung einer latenten PH bei Linksherzerkrankungen verwendet wird.
- C Ein pulmonal arterieller Verschlussdruck < 15 mmHg schließt eine klinisch relevante diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels nicht aus.
- D Im Rahmen eines Fluid Challenge werden größere Mengen von IV-Infusionen über 24 Stunden appliziert.
- E Der Fluid Challenge führt bei Patienten mit einer „latenten“ Linksherzinsuffizienz, aber nicht bei gesunden Kontrollen zu einem Anstieg des linksatrialen Drucks.

4 Welche Nulllinie soll laut der Empfehlungen des 5. PH Weltkongresses während der Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei flach liegenden Patienten verwendet werden?

- A 5 cm unterhalb des Sternums
- B 1/3 des Thoraxdurchmessers
- C die Hälfte des Thoraxdurchmessers
- D 10 cm über der Untersuchungsliege
- E die mit Ultraschall individuell bestimmte Höhe des rechten Vorhofs

5 Welche Aussage zu den atembedingten Änderungen des pulmonalen Druckes ist falsch?

- A Der intrathorakale Druck kann in der Praxis durch die Messung des intraösophagealen Druckes geschätzt werden.
- B Laut aktueller Empfehlungen wird der pulmonale Druck endexpiratorisch gemessen.
- C Der positive intrathorakale expiratorische Druck bei Patienten mit COPD erhöht den gemessenen pulmonalen Druck.
- D Um den pulmonalen Druck möglichst genau endexpiratorisch zu messen, soll bei der Katheteruntersuchung ein Atemkommando gegeben werden.
- E Ein Argument für die Mittelung des pulmonalen Drucks über mehrere respiratorische Zyklen ist, dass auch die Erfassung des Herzzeitvolumens über mehrere respiratorische Zyklen hinweg erfolgt.

6 In welchem Bereich spielt die CT Thorax eine wichtige Rolle? Finden Sie die falsche Antwort!

- A zum Ausschluss einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung
- B zu Verlaufskontrollen der rechtsventrikulären Funktion
- C zum Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankung
- D zur Untersuchung diverser Fehlbildungen des Herzens
- E zur Erstellung der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie

7 Was ist die Goldstandardmethode zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion?

- A Kernspintomografie
- B Dreidimensionale Echokardiografie
- C Gewebedoppler unterstützte Echokardiografie
- D Spiroergometrie
- E Computertomografie

8 Welche Aussage zur Echokardiografie ist falsch?

- A** Die Echokardiografie ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode bei Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie.
- B** Mittels Echokardiografie kann der mittlere pulmonal arterielle Druck gemessen werden.
- C** TAPSE ist ein etablierter rechtsventrikulärer Funktionsparameter.
- D** Der rechtsventrikuläre longitudinale Strain wird mittels Gewebedoppler erfasst.
- E** Mittels Echokardiografie kann die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion sowie der Zustand der Herzklappen beurteilt werden.

9 Welche Untersuchung muss zum Ausschluss einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie durchgeführt werden?

- A** CT Angiografie
- B** MR Angiografie
- C** Spiroergometrie
- D** Lungenperfusionsszintigrafie
- E** D-dimer

10 Mit welcher Risikoerkrankung für die pulmonale Hypertonie wurden Patienten in die DETECT Studie eingeschlossen?

- A** Leberzirrhose
- B** HIV-Infektion
- C** akute Lungenembolie
- D** angeborene Herzfehler
- E** Sklerodermie