



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.11.2018

Update Differenzialdiagnostik bei unklarer Dyspnoe

Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln

Zusammenfassung

Die Dyspnoe kann als akutes Ereignis auftreten oder in chronischer Form vorliegen. Insbesondere die chronische Atemnot stellt oftmals eine große diagnostische Herausforderung dar. Zahlreiche potenzielle Ursachen sind möglich: pulmonale, kardiale, hämato-logisch-metabolisch und weitere mehr.

Ein besonderes Augenmerk dieser Fortbildung liegt auf die Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie im Allgemeinen und der der PAH und der CTEPH im Besonderen. Anhand eines klinischen Falles werden die wichtigsten diagnostischen Verfahren vorgestellt. Dabei wird aktuelles Leitlinienwissen ergänzt durch Empfehlungen für ein praktisches Vorgehen für Nicht-Kardiologen und Hausärzte.

Hinweise auf typische Symptome, Risikofaktoren und Risikogruppen sowie Tipps zum gezielten Einsatz allgemein verfügbarer diagnostischer Methoden

sollen dazu beitragen, betroffene Patienten früher zu diagnostizieren und somit deren Prognose zu verbessern.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung ...

- wissen Sie, welche differenzialdiagnostischen Hinweise auf häufige Ursachen der Dyspnoe allein eine Anamnese und körperliche Untersuchung liefern können
- können Sie Symptome und Krankheitsverläufe deuten, die auf eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) hindeuten,
- kennen Sie die prognostische Bedeutung der Dyspnoe bei Patienten mit und ohne KHK,
- kennen Sie die hämodynamischen Definitionen der pulmonalen Hypertonie
- wissen Sie, welche Risikopatienten für eine PAH Ihr besonderes Augenmerk verdienen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von:
Actelion Pharmaceuticals GmbH und

Einleitung

Unter dem Begriff „Dyspnoe“ versteht man das subjektive Gefühl der unangenehmen Atmungswahrnehmung. Es handelt sich demnach nicht um einen objektiven Parameter, sondern um ein subjektiv empfundenes Symptom.

Auch die *American Thoracic Society* [1] definiert Dyspnoe als subjektiv empfundene Atmungsbehinderung, die aus qualitativ unterschiedlichen Sensationen besteht und in ihrer Intensität variiert.

Eine wichtige Eigenschaft der Dyspnoe ist, dass der Patient subjektiv die Notwendigkeit sieht, die Atemtätigkeit steigern zu müssen. Dabei ist die Ausprägung der Symptomatik in vielen Fällen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Akut oder chronisch?

Dyspnoe kann als akutes Ereignis auftreten oder in chronischer Form vorliegen. Eine akute Dyspnoe tritt entweder anfallsweise auf oder isoliert als plötzliches Ereignis. Plötzlich auftretende Dyspnoe kann sich entweder mit oder ohne Thoraxschmerz manifestieren [2]. Diese Symptomatik kann bereits Hinweise auf die zugrundeliegende Ursache liefern. Generell wird jede neu und akut aufgetretene Dyspnoe als potenziell lebensbedrohlicher Notfall behandelt, bis das Gegenteil nachgewiesen ist.

Auch die chronische Dyspnoe kann mit oder ohne Thoraxschmerzen auftreten. Die chronische Dyspnoe stellt in vielen Fällen eine große diagnostische Herausforderung dar, da hierbei zahlreiche potenzielle Ursachen möglich sind.

Diagnostik der akuten Dyspnoe

Bei der Diagnostik der akuten Dyspnoe erfolgt zunächst eine genauere Lokalisierung der Ursache. Liegt diese in der Lunge, besteht eine respiratorische Insuffizienz. Liegt die Ursache dagegen auf der Ebene des Kreislaufs, ist von einer kardialen Insuffizienz auszugehen, möglicherweise mit Rückstau in die Lunge und einem Lungenödem. Aber auch Ursachen ohne Beteiligung des Atmungs- oder Herzkreislaufsystems können zu akuter Luftnot führen.

Die nachfolgenden klinischen Symptome können bei der ersten Einschätzung weiterhelfen: Oft liegen Zeichen einer gestörten Atmung vor. Daher ist eine Untersuchung der Atemfrequenz, der Atemtiefe und des Atemtyps zielführend. Möglicherweise sind Rasselgeräusche, ein Stridor oder ein Giemen zu hören. Es sollte zudem der Schweregrad der

meist schon ein sehr viel klareres Bild der Situation.

Dyspnoe: Wie differenzieren?

Bei der großen Auswahl an diagnostischen Möglichkeiten stellt sich die Frage: Was sollte als Erstes geschehen und wie lassen sich die Untersuchungsmethoden gezielt einsetzen?

Eine ausführliche Anamnese, gründliche körperliche Untersuchung und insbesondere die Auskultation mit dem Stethoskop helfen bei der Differenzierung der Diagnose. In der Gesamtbetrachtung können sich dabei wertvolle differenzialdiagnostische Hinweise auf die Ursachen der Dyspnoe ergeben. [2]

Welche differenzialdiagnostischen Hinweise auf häufige Ursachen der Dyspnoe allein eine Anamnese und körperliche Untersuchung liefern können, zeigt die nachfolgende Abbildung 1.

Anamnese	Körperliche Untersuchung	Hinweis auf (Diagnose)
Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Körperliche Schwäche. Vorerkrankungen: KHK, Hypertonie, Diabetes mellitus	Jugularvenenstauung, Hepatojugulärer Reflux, 3. Herzton, Periphere Ödeme, Basale RG	Herzinsuffizienz
Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Atherosklerose, CRF: Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, gen. Disposition	Abgeschwächte Pulse Strömungsgeräusche	Koronare Herzkrankheit
Chronische Dyspnoe, Nikotinkonsum	Faßthorax, verlängertes Expirium, Giemen	COPD / Emphysem
Anfallsweise Atemnot, Triggerfaktoren, Allergische Rhinitis, Atopiker, Allergien	Verlängertes Expirium Giemen / Brummen	Asthma

Abbildung 1: Differenzialdiagnostische Hinweise auf häufige Ursachen der Dyspnoe

Atemnot nach den Klassifizierungen der *New York Heart Association* (NYHA) oder der *World Health Organization* (WHO) bestimmt werden. Des Weiteren sollten umgehend Laborparameter erhoben, ein EKG abgeleitet sowie ein Röntgenthorax erstellt werden. Zusammen mit einer Oxymetrie mit Blutgasanalyse und einer Echokardiographie ergibt sich

In der linken Spalte wird die Anamnese beschrieben gefolgt von der körperlichen Untersuchung. Rechts finden sich die Hinweise auf eine bestimmte Erkrankung. Die Tabelle zeigt typische Zeichen einer Herzinsuffizienz, typische Zeichen einer koronaren Herzerkrankung, typische Zeichen einer COPD, beziehungsweise eines Lungenödems und typische Zeichen eines Asthma bronchiale. [2]

Weitere anamnestische Angaben und körperliche Untersuchungsbe- funde können auf eine Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, auf psychogene Erkrankungen oder auf Klappenvitien des Herzens hinwei- sen.

Ein strukturiertes Vorgehen mittels Befragung, körperlicher Untersu- chung und dem Abhören der Patien- ten erlaubt es, eine Verdachtsdiag- nose zu formulieren und die weite- ren diagnostischen Maßnahmen und Methoden entsprechend gezielt einsetzen. [2]

in der funktionellen Klasse III oder IV nach WHO befinden. Die Patienten leiden also bereits nach leichter kör- perlicher Anstrengung oder sogar in Ruhe an Atemnot. Und das ist prog- nostisch bedeutsam. [5]

Ein französisches Register hat die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie in Abhängigkeit von der funktionellen Klasse bei Behand- lungsbeginn untersucht. [6]

Wird die Erkrankung bereits in der funktionellen WHO Klasse I oder II

sind in Ruhe häufig beschwerdefrei, im Gegensatz zu Patienten mit Asthma oder COPD. Ganz typisch bei Lungenhochdruck und bei Rechtsherzbelastung ist die soge- nannte Bendopnoe, also Luftnot beim Bücken. Des Weiteren treten bei Lungenhochdruck oft Synkopen am Ende oder kurz nach einer kurz- zeitigen aber heftigen Belastung auf. In diesen Situationen wird der rechte Ventrikel belastet, so dass plötzlich die Perfusion für das Gehirn nicht mehr ausreicht.

Bei folgenden Symptomen sollte ein Lungenhochdruck in Betracht gezo- gen werden:

- Patienten mit anderweitig nicht erklärter, progredienter Belas- tungsdyspnoe
- Patienten mit Synkopen unter Belastung
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine pulmonal arterielle Hypertonie. Dabei handelt es sich insbesondere um Patienten mit Kollagenosen, Bindegeweser- krankungen wie systemischer Sklerose, Familienmitglieder von Patienten mit einer idiopathi- schen oder bzw. hereditären pulmonal arteriellen Hypertonie sowie Patienten mit korrigierten angeborenen Herzfehlern.
- Auch Patienten mit Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz können an Lungenhochdruck leiden. Dazu gehören gestaute Halsvenen, pe- riphäre Ödeme und Aszites.

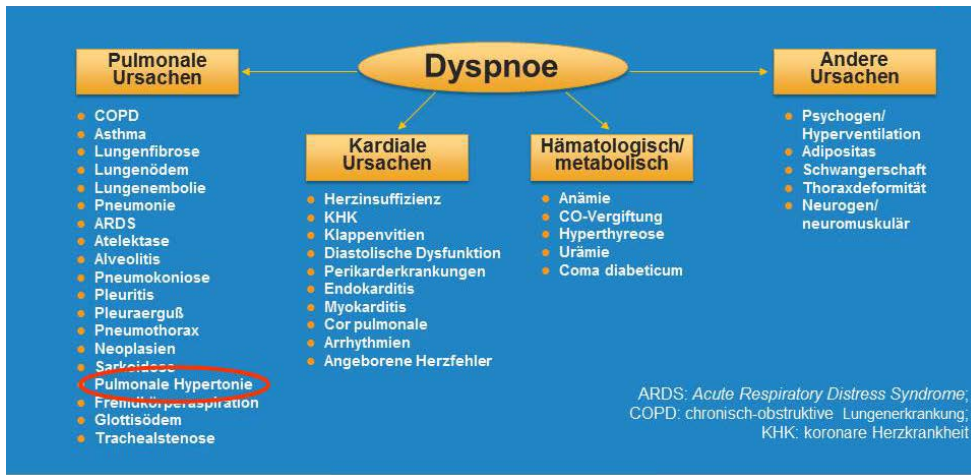


Abbildung 2: Differenzialdiagnose Dyspnoe

Frühe Diagnose essentiell

Bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie ist eine frühzeitige Diagnosestellung essentiell. Im klini- schen Alltag wird diese Erkrankung jedoch häufig erst spät diagnosti- ziert. Die durchschnittliche Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose beträgt heute noch immer 2,8 Jahre. 30% der Patienten, die seit mehr als 2 Jahren über Symptome berichten, sind jünger als 36 Jahre. [3,4]

Luftnot bei jungen Patienten wird mitunter bagatellisiert. Dieser Irrtum kann zu einer verspäteten Diagnose- stellung führen, so dass sich Patien- ten zum Diagnosezeitpunkt bereits

diagnostiziert und entsprechend therapiert, ist das Überleben signifi- kant besser, als in späteren Stadien. Die Daten untermauern die Bedeu- tung einer frühzeitigen Diagnose.

Die Abbildung 2 zeigt die Differenzi- aldiagnose der Dyspnoe unterteilt nach pulmonalen, kardialen, häma- tologisch-metabolischen und ande- ren Ursachen. Die pulmonale Hyper- tonie - hier rot eingekreist - ist nur eine von vielen möglichen Differenzialdiagnosen. [2]

Häufige Symptome für PH/PAH

Zu den typischen Anzeichen eines bestehenden Lungenhochdrucks gehört eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe. Die Patienten

Patienten mit nur minimalen oder moderaten Einschränkungen der Lungenfunktion, die das Ausmaß der Luftnot-Symptomatik nicht erklären, sollten ebenfalls neu diagnostiziert werden.

COPD und Asthma treten häufig als Begleiterkrankungen auf, ohne dass sie die Hauptursache eine Dyspnoe-Symptomatik darstellen. Und, Belastungsdyspnoe ist kein typisches Asthmasymptom!

Auch an CTEPH denken

Die Diagnose Lungenhochdruck bedeutet nicht automatisch, dass eine pulmonale arterielle Hypertonie (kurz PAH) vorliegt. Es können auch ganz andere Ursachen bestehen. Dazu gehören chronisch rezidivierende Lungenembolien, auch chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (kurz CTEPH) genannt. Diese Ursache ist insbesondere bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese in Betracht zu ziehen. Aber auch Patienten ohne venöse thromboembolische Ereignisse in der Anamnese oder mit unauffälligem CT-Thorax können unter einer CTEPH leiden.

Bei der Verdachtsdiagnose CTEPH wird die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie empfohlen. Mithilfe dieses Verfahrens lässt sich eine CTEPH entweder konsequent ausschließen oder definitiv diagnostizieren. Die Aufnahmen in Abbildung 3 zeigen einen Patienten mit einem sogenannten Mismatch-Befund. Mismatch bedeutet: gestörte Perfusion bei gleichzeitig erhaltener Ventilation.

Im rechten Bild sind mehrere isolierte Perfusionsdefekte in beiden Lungen zu sehen. Das Bild links zeigt jedoch, dass die Ventilation in den betreffenden Arealen erhalten ist.

Der Mismatch-Befund ist beweisend für eine Lungenembolie. Die Sensitivität der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zur Detektion der CTEPH ist wesentlich höher als die der CT-Angiographie.

Differentialdiagnose Diastolische Dysfunktion

Weitere Differentialdiagnosen der Dyspnoe sowie der pulmonalen Hypertonie sind Erkrankungen des linken Herzens. [7] Eine Dyspnoesymptomatik tritt besonders häufig bei älteren Menschen auf. Bei diesen Patienten manifestiert sich eine – bildlich gesprochen - *Versteifung des Herzmuskels*. Das Herz pumpt zwar noch normal, aber die diastolische Relaxation ist gestört. Dies führt zu einer Erhöhung des Füllungsdruckes im linken Herzen. Typischerweise staut sich diese Erhöhung des links-

chronischen Rechtsherzbelastung, die für die Patienten prognostisch bedeutsam ist. Der erhöhte Füllungsdruck alleine kann bei Patienten mit diastolischer, linksventrikulärer Dysfunktion bereits eine Dyspnoe hervorrufen. Auch die Lungenstauung führt typischerweise zu einer Luftnotsymptomatik.

Welche Risikofaktoren können zu einer solchen diastolischen Herzinsuffizienz führen? Klinische Faktoren sind hohes Patientenalter, Adipositas, Bluthochdruck, koronare Herzkrankung, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. [8]

Echokardiografische Befunde, die für eine diastolische Linksherzinsuffizienz sprechen, sind ein vergrößerter linker Vorhof und konzentrische Linksherzhypertrophie. Des Weiteren lassen sich bestimmte Parameter messen, die eine diastolische Dys-

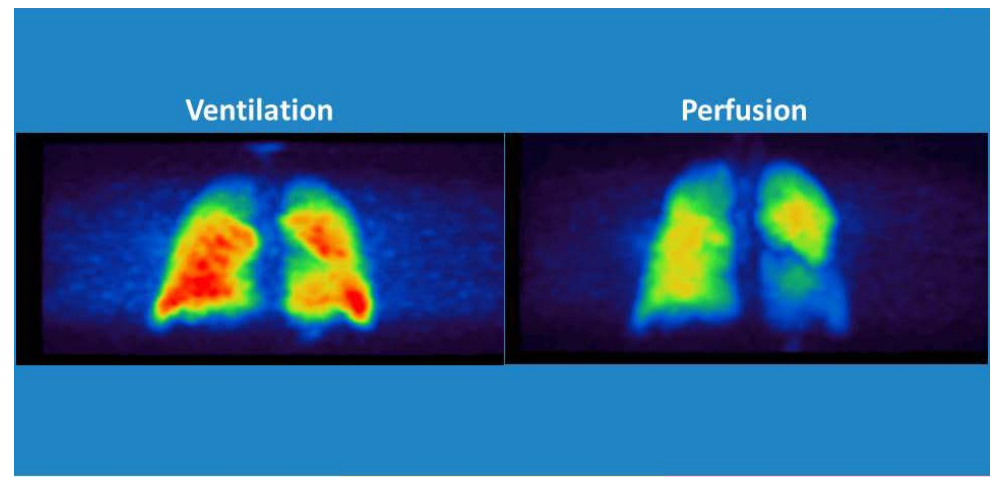


Abbildung 3: Ventilations-Perfusions-Szintigraphie

ventrikulären Füllungsdruckes zurück in die Lunge, insbesondere unter Belastung, und wenn Patienten zu viel Flüssigkeit im Körper haben und nicht ausreichend diuretisch behandelt sind.

Langfristig kann dies zu weitgehenden Veränderungen der Lungengefäße führen, sodass auch der pulmonale Gefäßwiderstand ansteigen kann. Das wiederum führt zu einer

funktion des linken Ventrikels anzeigen.

Prognostische Bedeutung der Dyspnoe

Neben Lungenerkrankungen oder Erkrankungen des Herzmuskels kommt auch eine koronare Herzkrankung als Ursache für Dyspnoe in Frage.

Insbesondere bei Diabetikern wird eine Luftnot auch als Anignaäquivalent angesehen. Dieser Zusammenhang kann allerdings bei jedem Patienten bestehen, insbesondere im hohen Alter.

Kalifornische Wissenschaftler haben die prognostische Bedeutung des Symptoms Dyspnoe bei Patienten, die wegen Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung einem kardialen Belastungstest unterzogen wurden, untersucht. Betrachtet wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit frei von kardialen Ereignissen in Abhängigkeit der Symptomatik bei Patienten ohne bekannte KHK und bei Patienten mit bekannter KHK. [9]

Im Vergleich zur Angina Pectoris, sei sie typisch, sei sie atypisch, war die Dyspnoesymptomatik bei den Patienten beider Kollektive mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Daher stellt Dyspnoe bei KHK ein prognoserelevantes Symptom dar.

Die Studienteilnehmer wurden in folgende Subgruppen stratifiziert: Asymptomatische Patienten, Patienten mit typischer Angina Pectoris und Patienten mit Dyspnoe. Ferner wurde unterschieden zwischen Patienten ohne bekannte KHK und Patienten mit bekannter KHK. Es wurden sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit erfasst.

Es zeigte sich, dass zwischen asymptomatischen Patienten und Patienten mit typischer Angina Pectoris kein relevanter Unterschied bezüglich der Sterblichkeit bestand. Ein wesentlicher Unterschied bestand hingegen zwischen Patienten mit Dyspnoesymptomatik und den anderen Subgruppen.

Dyspnoe war mit einer signifikanten höheren Sterblichkeit assoziiert. Dies betraf sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit, unabhängig davon, ob der Patient an einer KHK litt oder nicht.

Dyspnoe stellt demnach einen unabhängigen, zusätzlichen Prädiktor für kardiale Mortalität bzw. Mortalität jeglicher Ursache dar, mit und ohne bekannte KHK.

Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie

Bei pulmonaler Hypertonie sind keine echten, spezifischen Frühsymptome bekannt. Daher wird diese Erkrankung häufig erst sehr spät diagnostiziert. Typischerweise kommt es zu Läsionen der Lungengefäße, die langsam fortschreitend progredient sind. Erste erkennbare Zeichen der Erkrankung sind typischerweise progrediente Belastungsdyspnoe, aber auch Müdigkeit und Abgeschlagenheit. In späteren Stadien können Thoraxschmerzen, Angina Pectoris und - insbesondere bei Belastung - Synkopen auftreten. Erst in den Spätstadien kommt es zu Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz, wie Halsvenenstauung, Ödeme und Aszites.

Die *European Society of Cardiology* und die *European Respiratory Society* haben in ihren aktuellen Leitlinien einen Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Lungenhochdruck herausgegeben. Abbildung 4 stellt diesen vereinfacht dar. [10,11]

1. Die Echokardiographie spielt eine Schlüsselrolle in der initialen Diagnostik und der initialen Verdachtserhebung auf einen Lungenhochdruck.
2. Dieser folgt die konsequente Diagnosestellung oder der Aus-

schluss einer relevanten Lungen- oder Linksherzerkrankung.

3. Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie wird durchgeführt, um eine CTEPH zu diagnostizieren oder auszuschließen.
4. Es folgt die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Sie dient der Diagnosesicherung. Besteht Verdacht auf eine CTEPH, dann sollte zusätzlich eine pulmonale Arteriengangiografie erfolgen.
5. Im letzten Schritt erfolgt die genaue Klassifikation der Erkrankung, also die Bestimmung der Unterform einer pulmonalen bzw. pulmonal arteriellen Hypertonie.

Röntgen, EKG, Lungenfunktion

Die charakteristischen Befunde bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in der Röntgenthorax-Untersuchung sind eine typische Herzkonfiguration und ein betontes Pulmonalissegment. Meist lassen sich erweiterte zentrale Lungengefäße darstellen, insbesondere die rechte Pulmonalarterie kann prominent erscheinen. Ebenfalls untypisch sind Gefäßrarefizierungen in der Peripherie.

Im EKG lassen sich Rechtsherz-Belastungszeichen erkennen, prominente p-Wellen, Hypertrophie des rechten Ventrikels, eine Rechtsachsenabweichung sowie ein Rechtsschenkelblock, mit dazugehörigen Erregungsrückbildungsstörungen. Ein Normalbefund schließt eine pulmonale Hypertonie jedoch nicht komplett aus. Etwa 15% der Patienten mit gesicherter pulmonaler Hypertonie haben ein normales EKG.

Im Lungenfunktionstest zeigen sich häufig leichtgradige obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen. Die Diffusionskapazität kann normal oder vermindert sein. In der Regel ist

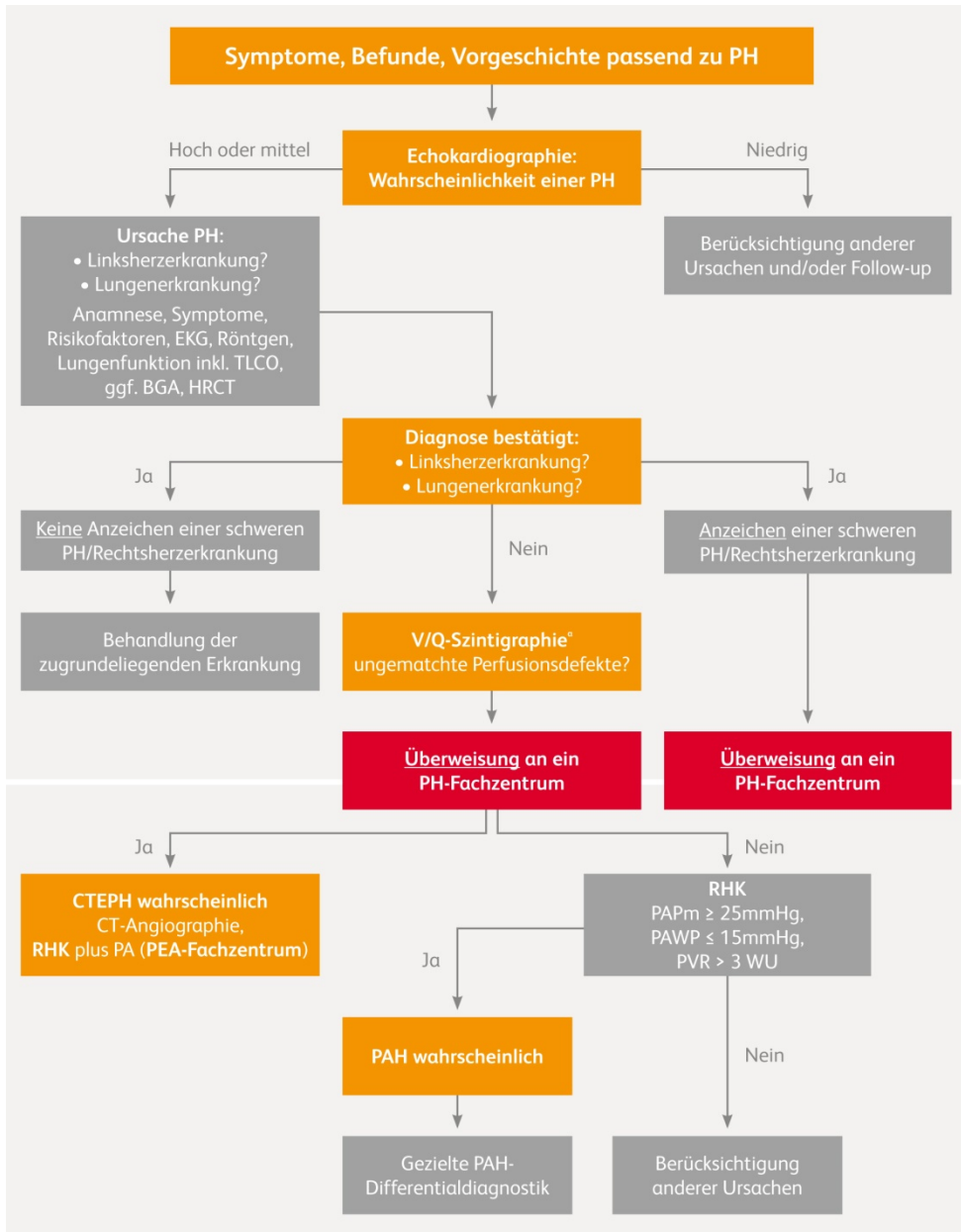


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei PH

eine moderat verminderte Diffusionskapazität zu erkennen. Auch die Blutgase können entsprechend verändert sein.

Wenn die Diffusionskapazität deutlich eingeschränkt ist, kann differentialdiagnostisch auch eine pulmonale veno-okklusive Erkrankung (kurz POVD) vorliegen. Dabei handelt es sich um eine relativ seltene Form, die zu Lungenhochdruck führt.

Wahrscheinlichkeit der Diagnose PH

Die Echokardiographie liefert einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit der Diagnose *pulmonale Hypertonie*. Die Leitlinien unterscheiden zwischen geringer, intermediärer oder hoher Wahrscheinlichkeit. [10-12] Der Untersucher misst die Refluxgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe. Hieraus lässt sich der systolische pulmonalarterielle Druck errechnen. Sonstige echokardiogra-

phische Hinweise für eine pulmonale Hypertonie liegen auf der Ebene der Ventrikel, der Pulmonalarterie oder auch des rechten Vorhofs, bzw. der Vena carva inferior.

Zusammen genommen erlauben die Hinweise eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Diagnose „pulmonale Hypertonie“ als gering, intermediär oder hoch.

Wenn sich der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie erhärtet, ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung angezeigt. Diese ist notwendig, um die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie zu bestätigen, den hämodynamischen Schweregrad zu erfassen und eine genauere Differentialdiagnose im Hinblick auf prä- oder postkapillare pulmonale Hypertonie vorzunehmen.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgt der Zugang über das venöse System. Der Katheter wird durch den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie geführt. An der Spitze des Katheters befindet sich ein Ballon. Dieser dient zunächst dem Einschwemmen des Katheters in die Pulmonalarterien. Des Weiteren erlaubt er, das Gefäß zu verschließen.

Der abgeleitete Druck ist der pulmonal arterielle Verschlussdruck oder pulmonal arterielle Wedge-Druck. Mit diesem Wert kann indirekt der Füllungsdruck im linken Herzen bestimmt werden, da dieser Druck den linksatrialen Druck und damit auch den linksventrikulären enddiastolischen Druck näherungsweise bestimmt.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erlaubt somit auch, eine Aussage über den Funktionszustand des

linken Herzens zu formulieren und eine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie zu treffen.

Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die Katheteruntersuchung ist essentiell, denn die Definition der Erkrankung pulmonale Hypertonie basiert auf der invasiven Messung der pulmonalen Druckwerte. [11,13]

Die Erkrankung ist definiert über einen pulmonal arteriellen Mitteldruck (PAPm) ≥ 25 mmHg. Die Unterscheidung prä- oder post-kapilläre pulmonale Hypertonie richtet sich nach dem pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) mit einem Grenzwert von 15 mmHg. Die post-kapilläre pulmonale Hypertonie wird

Lungenerkrankungen, CTEPH oder anderer seltener Erkrankungen.

Praktische Empfehlung

Nicht-Kardiologen bzw. Hausärzten wird das folgende pragmatische Vorgehen empfohlen:

Bei Patienten mit Dyspnoe unklarer Ursache und Risikofaktoren für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie sollte ein EKG erstellt und das *Brain Natriuretic Peptide* (kurz BNP) oder NT-proBNP bestimmt werden. Wenn beide Untersuchungsergebnisse normal sind, ist eine pulmonale Hypertonie sehr unwahrscheinlich. Wenn einer der Befunde oder beide pathologisch sind, dann sollte der Patient zum Kardiologen überweisen und eine Echokardiographie veranlasst werden.

Risikostratifizierung bei PAH

Die aktuellen Leitlinien beinhalten erstmals eine Risikostratifizierung für die erwartete Ein-Jahres-Mortalität von PAH-Patienten. [10-12]

Die grüne Spalte beschreibt ein geringes Risiko von 5%, die gelbe ein mittleres Risiko von 5 bis 10% und die rote Spalte ein hohes Risiko von über 10% (Abbildung 6).

Diese Risikostratifizierung basiert nicht auf einem einzelnen Messwert, sondern auf einer ganzen Reihe von Untersuchungsparametern, welche in der Gesamtschau eine Aussage zur Prognose des einzelnen Patienten ermöglichen.

Ziel der Therapiebemühungen bei pulmonal-arterieller Hypertonie ist es, die Patienten in den grünen Bereich zu überführen. Daher ist es notwendig, die hier aufgeführten Untersuchungen im Rahmen von Follow-Up-Untersuchungen durchzuführen.

Screening von Risikopatienten

Ist es sinnvoll, bestimmte Patienten mit dem Verdacht auf eine pulmonal arterielle Hypertonie zu screenen? Ein gezieltes Screening auf eine pulmonal-arterielle Hypertonie hat sich bei Hochrisikogruppen als sinnvoll erwiesen. Hierzu gehören insbesondere Patienten mit Kollagenosen.

Humbert und Kollegen haben asymptomatischen Patienten mit systemischer Sklerose auf Hinweise für eine pulmonal arterielle Hypertonie untersucht. [15] Es zeigte sich, dass die Überlebensraten bei gescreenten Patienten deutlich höher waren als bei Patienten ohne Screening. Der Grund für die bessere Prognose war, dass die Erkrankung bei gescreenten Patienten in einem früheren Stadium erkannt wurde und

Hamodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie ^a		
Definition	Charakteristika ^a	Klinische Gruppe(n) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	Alle
Prä-kapilläre PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Post-kapilläre PH Isoliert post-kapilläre PH (ipc-PH) Kombiniert post-kapilläre und prä-kapilläre PH (Cpc-PH)	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WE ^c DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WE ^c	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

Abbildung 5: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (PH)

weiter differenziert in eine isoliert post-kapilläre und eine kombiniert post- und prä-kapilläre pulmonale Hypertonie (Abbildung 5).

Der Begriff PAH beschreibt eine Gruppe von PH-Patienten, die hämodynamisch durch das Vorliegen einer prä-kapillären PH charakterisiert sind, definiert durch einen PAPm ≥ 25 mmHg, einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen PVR > 3 Wood-Einheiten (WE), bei Abwesenheit anderer Ursachen einer prä-kapillären PH, wie PH infolge von

Diese Empfehlung basiert auf Forschungsdaten, welche die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten oder das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie in Abhängigkeit von EKG und BNP gezeigt haben. [14] Wenn beide Befunde negativ sind, besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit keine pulmonale Hypertonie.

Wurde mithilfe der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) diagnostiziert, so hat dies eine erhebliche Relevanz für die Lebenserwartung der betroffenen Patienten.

daher frühzeitig therapiert werden konnte. Eine frühe Diagnosestellung ist demnach ein bedeutsamer Faktor für die Prognose von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. [15]

tonie oder kann eine pulmonale Hypertonie entwickeln. Eine konsequente Nachsorge ist daher auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern notwendig.

stand und Druck steigen an, was eine chronische Nachlasterhöhung für das rechte Herz zur Folge hat.

Klinische klinische Klassifikation der PH

Die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie unterscheidet insgesamt fünf Gruppen. Die Gruppe 1 beschreibt die seltenste Form des Lungenhochdrucks, die PAH. Gruppe 2 definiert Linksherzerkrankungen und Gruppe 3 Lungenerkrankungen als Ursache einer pulmonalen Hypertonie. Die Gruppe 4 ist durch die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Obstruktionen der Lungenstrombahnen definiert. Gruppe 5 fasst seltenere Erkrankungen mit multifaktoriellem Mechanismus zusammen. [11,13]

Prognostische Determinanten*	Geringes Risiko < 5%	Mittleres Risiko 5-10%	Hohes Risiko > 10%
Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	keine	keine	vorhanden
Progression der Symptome	keine	langsam	schnell
Synkope (Ohnmacht)	keine	gelegentlich ^b	öfter ^c
WHO-Funktionsklasse	I, II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Spiroergonomie	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % Soll) VE/VCO ₂ Slope < 36	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65 % Soll) VE/VCO ₂ Slope 36-44.9	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % Soll) VE/VCO ₂ ≥ 45
NT-proBNP Plasmaspiegel	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Bildgebung (Echo, CMR)	RA Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA Fläche 18-26 cm ² Kein oder geringer Perikarderguss	RA Fläche > 26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	RAP 8-14 mmHg CI 2.0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65 %	RAP > 14 mmHg CI < 2.0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit der Diagnose PH durch Echokardiographie bei symptomatischen Patienten

Frühere Diagnose der PAH durch Screening

Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in der Hämodynamik wieder. Patienten, die im Rahmen einer Screeninguntersuchung diagnostiziert wurden, zeigen deutlich günstigere hämodynamische Parameter vorlagen als bei den Patienten, die im Routinevorgehen diagnostiziert wurden. Erhebliche Unterschiede zeigten sich vor allem beim Cardiac Output sowie dem pulmonal vaskulären Widerstandsindex. [15]

Ähnliches gilt auch für Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Ein Großteil dieser Patienten, auch wenn sie bereits im Kindesalter operiert wurden, bleibt weiter symptomatisch oder entwickelt im Verlauf wieder eine Luftnotsymptomatik. [16] Die Erfahrung zeigt aber, dass die betreffenden Patienten oftmals nicht konsequent beobachtet werden, weil die Erkrankung als erfolgreich therapiert gesehen wird. Ein nicht geringer Teil der Patienten behält jedoch eine pulmonale Hyper-

PH nicht immer = PAH

Die Diagnose pulmonale Hypertonie (PH) ist nicht immer mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) gleichzusetzen. Die pulmonal arterielle Hypertonie ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz zwischen 7 und 25 pro 1 Million Einwohner und einer Inzidenz von 2 bis 7 pro 1 Million Einwohner pro Jahr.

Die Erkrankung verläuft häufig rasch progredient. Die mittlere Überlebenszeit unbehandelter Patienten mit dieser Erkrankung beträgt lediglich 2,8 Jahre. [17-20]

Veränderung der pulmonalen Blutgefäße bei PAH

Im Vergleich zur gesunden Lungenarterie oder Arteriole verändern sich die arteriellen Lungengefäße bei Patienten mit PAH. Es entsteht eine Intimafibrose, es kommt zur Endothelproliferation, zur Wucherung von glatten Gefäßmuskelzellen und zu einer Media-Hypertrophie. In Folge wird die Gefäßwand immer dicker und das Lumen enger. Wider-

Pathophysiologische Sequenz der LH-Erkrankung

Eine pulmonale Hypertonie kann sich auch als Folge einer Linksherzerkrankung entwickeln. Dabei handelt es sich um ein häufiges Phänomen, das oftmals die Ursache für eine Dyspnoe darstellt. Therapeutische Konsequenzen hat dies zur Zeit jedoch nicht.

Abbildung 7 zeigt den Blutfluss vom rechten Herzen durch die Lungenstrombahnen in das linke Herz. Bei einem Linksherzproblem kommt es in umgekehrter Richtung zu einer Rechtsherzproblematik, weil sich die Druckerhöhung im linken Herzen in der Lunge fortsetzt. Der pulmonale vaskuläre Widerstand steigt an, die Dehnbarkeit der Lungengefäße nimmt ab. Es kommt zur Nachlasterhöhung des rechten Herzens. Daher liegt bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in aller Regel auch eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion vor. [7]

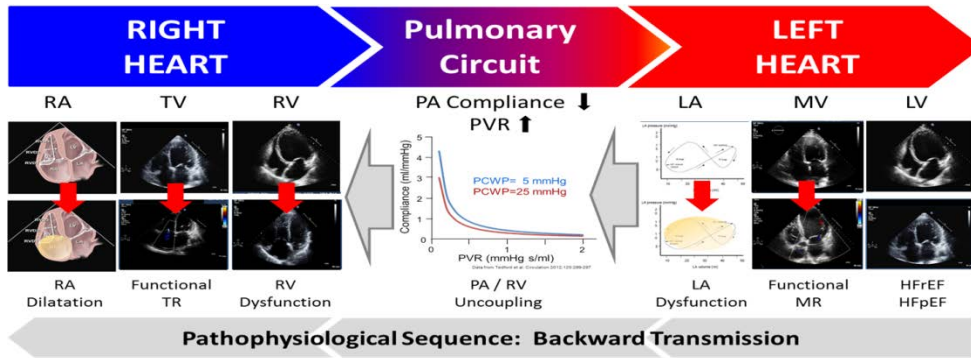


Abbildung 7: Pathophysiologische Sequenz der LH-Erkrankung

Prävalenz der PAH in Deutschland

Das Compera-Register umfasst mittlerweile weltweit über 5.000 Patienten aller Altersklassen mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonal arterieller Hypertonie. Aktuelle Registerauswertungen für Deutschland belegen, dass Lungenhochdruck keineswegs eine Erkrankung allein der jüngeren Patienten darstellt, wie in der Vergangenheit oft vermutet. Stattdessen wird die Erkrankung in zunehmendem Maße explizit auch bei älteren Patienten diagnostiziert, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. [21]

Phänotypen der PH

Bei der Wahl der geeigneten Therapie kann es wichtig sein zu unterscheiden, welcher Phänotyp der Lungenerkrankung konkret vorliegt.

Handelt es sich um eine reine Lungengefäßerkrankung, also um eine typische IPAH, oder liegt eine Mischform einer prä-kapillären pulmonalen Hypertonie mit bestehenden Komorbiditäten, sei es im linken Herzen oder in der Lunge, und mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vor.

Davon abzugrenzen ist die pulmonale Hypertonie als reine Folge einer diastolischen Herzinsuffizienz oder HFpEF. Hier nimmt die prä-kapilläre

Komponente einer pulmonalen Hypertonie von links nach rechts ab. Gleichzeitig nimmt die Anzahl der Risikofaktoren von links nach rechts zu.

Die Effizienz von gezielten Medikamenten gegen pulmonale Hypertonie nimmt von links nach rechts ab, während die zu erwartenden Nebenwirkungen im gleichen Maß zunehmen. [22]

Globale Bedeutung der PAH / PAH

Bei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich keineswegs um eine seltene Erkrankung. Im Gegenteil, sie tritt sogar sehr häufig auf. Wie eine aktuelle, globale Datenerhebung von Hoepfer und Kollegen zeigt, wird für Deutschland eine Prävalenz von circa 1% der Bevölkerung angenommen. Bei den über 65-jährigen liegt der Anteil sogar bei 10%. [23]

Ebenfalls untersucht wurden die häufigsten Ursachen der Lungenerkrankung. Hier dargestellt in Rot: Patienten mit Linksherzerkrankung, in Blau: Patienten mit Lungenerkrankung und in Orange die selteneren Formen, zu denen auch die pulmonal arterielle Hypertonie und die CTEPH gehören.

Des Weiteren liegen Daten zur Prävalenz der PAH bei den eingangs erwähnten Risikogruppen vor.

- Bei der systemischen Sklerose liegt die geschätzte Prävalenz zwischen 8 und 12%. [24,55]
 - Bei der Leberzirrhose bzw. portalen Hypertonie bei 1-2%. [26]
 - HIV-Patienten weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein um den Faktor 1000 erhöhtes Risiko auf, eine PAH zu entwickeln, allerdings liegt die Prävalenz bei 0,5% insgesamt relativ niedrig. [27]
 - Bei Patienten mit korrigierten, angeborenen Herzfehlern liegt die PAH-Prävalenz bei 1,6 bis 12,5 pro Millionen Erwachsener. [28-30]
 - Bei Angehörigen von Patienten mit IPAH oder HPAH liegen derzeit keine zuverlässigen Daten zur Prävalenz vor.
- Zusammenfassend lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:
- Trotz zunehmender Bekanntheit der Erkrankung besteht weiterhin eine beträchtliche Latenz zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung einer pulmonal arteriellen Hypertonie.
 - Die Mehrzahl der PAH-Patienten befindet sich bei Erstdiagnose in der funktionellen Klasse III oder IV. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht.
 - Ein schärferes Bewusstsein und größere Aufmerksamkeit sowie der Einsatz allgemein verfügbarer diagnostischer Methoden, wie EKG, NT-proBNP und Echokardiographie können helfen, PAH-Patienten künftig früher zu diagnostizieren.
 - Bei Risikopatienten ist ein Screening empfehlenswert, um eine pulmonale Hypertonie frühzeitig erkennen zu können.

Bildnachweis:

© nerthuz - Fotolia.com

Literatur:

- (1) Am J Respir Crit Care Med 159; 321-340, 1999
- (2) Rosenkranz S. Dyspnoe. In: Steffen HM et al. (Hrsg.) Internistische Differentialdiagnostik; 2008:161-196
- (3) Badesch DB et al. Chest 2010; 137:376-87
- (4) Brown LM et al. Chest 2011; 140:19-26
- (5) Hoepfer MM et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D42-50
- (6) Humbert M et al. Circulation 2010; 122:156-63.
- (7) Rosenkranz et al. Eur Heart J 2016; 37: 942-954
- (8) Hoepfer MM, et al. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S85-96.
- (9) Abidov A et al. New Engl J Med 2005; 353: 1889-1898
- (10) Galiè N et al. Eur Heart J 2015; 10.1093/eurheartj/ehv317;
- (11) Galiè N et al. Eur Respir J 2015; 46:903-75
- (12) Rosenkranz S et al. Der Kardiologe 2016; 10: 211-221
- (13) Galiè N et al. Eur Heart J 2016; 37:67-119;
- (14) Bonderman D et al. Eur Resp J 2011; 37:1096-103.
- (15) Humbert M et al. Arthritis Rheum 2011; 63:3522-30.
- (16) Kaemmerer et al. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) bei angeborenen Herzfehlern mit Shuntverbindung: eine heterogene und komplexe Konstellation Dtsch med Wochenschr 2013; 138(23): 1244-1246
- (17) Humbert M et al Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 1023-1030
- (18) Hoepfer M et al. J of Cardiol 2016; 203: 612-613; Hoepfer M et al.

NICE Health Technology Appraisal. Appendix A. January 2007

- (19) McGoon M et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D51-59
- (20) D'Alonzo et al. Ann Intern Med 1991; 115:343-349
- (21) Hoepfer MM et al. Int J Cardiol 2013; 168:871-80.
- (22) Opitz et al. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 368-378
- (23) Hoepfer MM et al. Lancet Respir Med; 2016, pii: S2213-2600(15)00543-3
- (24) Mukerjee D et al. ARD 2003; 1088-93
- (25) Hachulla E et al. AR 2005; 3792-800
- (26) Krowka MJ et al. Hepatology 2006; 44:1502-10
- (27) Sitbon O et al. Am J Resp Crit Care Med 2008; 177:108-13
- (28) Humbert et al. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173:1023-30
- (29) Peacock AJ et al. Eur Resp J 2007; 30:104-9
- (30) Galiè N et al. Drugs 2008; 68:1049-66

Interessenkonflikte:

Prof. Rosenkranz erhielt Honorare für Vorträge von Actelion, Bayer, GSK, Gilead, Novartis, Pfizer und United Therapeutics. Ihm wurden Kongressgebühren erstattet von Actelion und Bayer und Reise- und Übernachtungskosten von Actelion, Bayer und United Therapeutics. Er erhielt Honorare für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von Actelion, Bayer, GSK, Gilead, Novartis, Pfizer und United Therapeutics. Für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben wurde er unterstützt von Actelion, Bayer, Novartis und United Therapeutics.

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Zu den typischen Zeichen einer pulmonalen Hypertonie (PH) gehört **NICHT**?

- Giemen
- Chronische Abgeschlagenheit
- Belastungsdyspnoe
- Synkopen
- Periphere Ödeme

? Wieviel Zeit vergeht im Durchschnitt vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose PAH (Badesch DB et al. Chest 2010; 137:376-87)?

- 4 Wochen
- 2,8 Monate
- 2,8 Jahre
- 5,6 Jahre
- 7 Jahre

? Welche Aussagen zur hämodynamischen Definition der pulmonalen Hypertonie (PH) sind richtig?

- Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe
 - Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 30 mmHg in Ruhe
 - Die Unterscheidung prä- oder post-kapilläre pulmonale Hypertonie richtet sich nach dem pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) mit einem Grenzwert von 15 mmHg
 - Die Unterscheidung prä- oder post-kapilläre pulmonale Hypertonie richtet sich nach dem pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) mit einem Grenzwert von 25 mmHg
 - Der Begriff PAH beschreibt eine Gruppe von PH-Patienten, die hämodynamisch durch das Vorliegen einer prä-kapillären PH charakterisiert sind, definiert durch einen PAPm ≥ 25 mmHg, einen pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) ≤ 15 mmHg und einen PVR > 3 Wood-Einheiten (WE), bei Abwesenheit anderer Ursachen einer prä-kapillären PH, wie PH infolge von Lungenerkrankungen, CTEPH oder anderer seltener Erkrankungen
- Alle Aussagen sind falsch
 - Nur die Aussagen a), c) und e) sind richtig
 - Nur die Aussagen b) und d) sind richtig
 - Nur die Aussagen a) und e) sind richtig
 - Alle Aussagen sind richtig

? Welches diagnostische Verfahren zur **Sicherung** der Diagnose bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie (PH) nimmt eine zentrale Rolle ein?

- Röntgenthorax
- Rechtsherzkatheter
- Spiroergometrie
- Transösophageale Echokardiographie (TEE)
- Bestimmung der D-Dimere

? Welches bildgebende Verfahren sollte zur Differenzialdiagnose der PAH zur chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) bevorzugt eingesetzt werden?

- Röntgenthorax
- CT-Angiographie
- Thorakale Magnetresonanztomographie
- Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
- Pulmonalisangiographie

? Eine zunehmend häufig gestellte Differentialdiagnose der Dyspnoe bzw. der pulmonalen Hypertonie (PH) ist die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels. Welche Risikofaktoren begünstigen dieses Krankheitsbild bzw. sind damit assoziiert?

- Arterieller Hypertonus
 - Diabetes mellitus
 - Vorhofflimmern
 - KHK
 - Adipositas
 - Tremor
- Alle Antworten sind richtig
 - Nur die Antworten a), b), und c) sind richtig
 - Nur die Antworten a), b), c), d) und e) sind richtig
 - Nur die Antworten a) und f) sind richtig
 - Alle Antworten sind falsch

? Wie hoch ist die jährliche Inzidenz der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)?

- 1 - 2 pro Zehntausend Einwohner pro Jahr
- 2 - 7 pro Einhunderttausend Einwohner pro Jahr
- 5 - 9 pro eine Million Einwohner pro Jahr
- 1 - 2 pro eine Million Einwohner pro Jahr
- 2 - 7 pro eine Million Einwohner pro Jahr

? Welcher der folgenden Parameter dient bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) **NICHT** zur Risikostratifikation und Verlaufskontrolle?

- WHO-Funktionsklasse
- International Normalized Ratio (INR)
- Herzzeitvolumen (HZV) bzw. Herzindex (HI)
- 6-min-Gehstrecke
- Rechtsatrialer Druck (RAP)

? Welche Patienten haben ein erhöhtes Risiko einer PAH?

- a) Angehörige von Patienten mit IPAH
- b) Patienten mit portaler Hypertonie
- c) Patienten mit Bindegewebserkrankungen, z.B. systemische Sklerose
- d) Patienten mit korrigierten angeborenen Herzfehlern
- e) Patienten mit HIV
- Alle Antworten sind richtig
- Nur a), b) und c) sind richtig
- Nur a), c), d) und e) sind richtig
- Nur d) und e) sind richtig
- Alle Antworten sind falsch

? Welche pathologischen Veränderungen der pulmonalen Blutgefäße können bei PAH beobachtet werden?

- a) Intimafibrose
- b) Endothelproliferation
- c) Hypertrophie
- d) Hyperplasie
- e) Atrophie
- Alle Antworten sind richtig
- Nur a), b), c) und d) sind richtig
- Nur a), b), d) und e) sind richtig
- Alle Antworten sind falsch
- Nur b) und d) sind richtig