

# Aktuelle Definition und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

## Current Aspects of Definition and Diagnosis of Pulmonary Hypertension

### Autoren

T. J. Lange<sup>1</sup>, M. Borst<sup>2</sup>, R. Ewert<sup>3</sup>, M. Halank<sup>4</sup>, H. Klose<sup>5</sup>, H. Leuchte<sup>6</sup>, F. J. Meyer<sup>7</sup>, H.-J. Seyfarth<sup>8</sup>, D. Skowasch<sup>9</sup>, H. Wilkens<sup>10</sup>, M. Held<sup>11</sup>

### Institute

- 1 Uniklinik Regensburg, Klinik für Innere Medizin II, Bereich Pneumologie, Regensburg
- 2 Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim
- 3 Pneumologie, Uniklinik Greifswald, Greifswald
- 4 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I, Bereich Pneumologie, Dresden
- 5 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Pneumologie, Hamburg
- 6 Klinik der Barmherzigen Schwestern, Krankenhaus Neuwittelsbach, Lehrkrankenhaus der LMU München, München
- 7 Lungenzentrum München (Bogenhausen-Harlaching), München Klinik gGmbH, München
- 8 Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 9 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik II, Sektion Pneumologie, Bonn
- 10 Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- 11 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Würzburg Mitte, Standort Missioklinik, Würzburg

eingereicht 12.6.2020

akzeptiert 14.6.2020

online publiziert 14.7.2020

### Bibliografie

Pneumologie 2020; 74: 847–863

DOI 10.1055/a-1199-1548

ISSN 0934-8387

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Tobias J. Lange, Klinik für Innere Medizin II, Bereich Pneumologie, Uniklinik Regensburg, 93042 Regensburg, Deutschland  
tobias.lange@ukr.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die 6. Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie (PH) fand vom 27.2.–1.3.2018 in Nizza statt. Hier wurden die Erkenntnisse auf dem Gebiet der PH der letzten 5 Jahre nach Aufarbeitung und Diskussion über einen längeren Vorbereitungszeitraum von 13 Arbeitsgruppen präsentiert und in der Folge zum Jahreswechsel 2018/2019 publiziert. Einer der seither intensiv diskutierten Vorschläge ist der einer Änderung der hämodynamischen Definition der PH mit Absenkung des Grenzwertes für den mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $\geq 25$  auf  $> 20$  mmHg, gemessen im Rechtsherzkatheter in Ruhe. Zusätzlich wurde der pulmonalvaskuläre Widerstand in die PH-Definition aufgenommen, was die Wichtigkeit der Bestimmung des Herzzeitvolumens während der Rechtsherzkatheteruntersuchung unterstreicht. Die Rationale sowie mögliche Auswirkungen der neuen PH-Definition, zu welchen zwischenzeitlich bereits neue Publikationen erschienen sind, möchten wir in diesem Übersichtsartikel diskutieren. Ferner ist ein aktueller Überblick zur nicht-invasiven und invasiven Diagnostik der PH enthalten, in welchem auf den Stellenwert der Methoden für Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Prognose sowie weitere Neuerungen der 6. PH-Weltkonferenz eingegangen wird. Ergänzt haben wir einen Abschnitt zum Stellenwert von Belastungsuntersuchungen für das Erkennen und die Verlaufsbeurteilung der PH, welche bei der Diskussion in Nizza und in den nachfolgenden Publikationen zumindest erwähnt, aber nicht ausführlicher besprochen wurden.

### ABSTRACT

At the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH), which took place from February 27 until March 1, 2018 in Nice, scientific progress over the past 5 years in the field of pulmonary hypertension (PH) was presented by 13 working groups. The results of the discussion were published as proceedings towards the end of 2018. One of the major changes suggested by the WSPH was the lowering of the diagnostic threshold for PH from  $\geq 25$  to  $> 20$  mmHg mean pulmonary arterial pressure, measured by right heart catheterization at rest. In addition, the pulmonary vascular resistance was introduced into the definition of PH, which underlines the importance of cardiac output determination at the diagnostic right heart catheterization.

In this article, we discuss the rationale and possible consequences of a changed PH definition in the context of the current literature. Further, we provide a current overview

on non-invasive and invasive methods for diagnosis, differential diagnosis, and prognosis of PH, including exercise tests.

## Die neue Definition der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) wird bisher definiert als Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg im Rechtsherzkatheter (RHK) in Ruhe [1]. Pathophysiologisch orientiert, wird zwischen einer präkapillären PH mit einem pulmonalarteriellen Wedgedruck (PAWP)  $\leq 15$  mmHg und einer postkapillären PH (PAWP  $> 15$  mmHg) unterschieden [1].

Als scheinbar fundamentale Änderung wurde auf der 6. PH-Weltkonferenz in Nizza 2018 eine neue Definition der PH vorgeschlagen (siehe ► **Tab. 1**), welche eine Absenkung der Druckgrenze und die Einführung des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) für alle PH-Formen beinhaltet [2].

Die Absenkung des mPAP-Grenzwertes zur Definition einer PH von  $\geq 25$  auf  $> 20$  mmHg lässt sich mit zahlreichen Studien- daten begründen. Bereits bei der PH-Weltkonferenz in Dana Point 2008 wurde diskutiert, dass ein mPAP von 21–24 mmHg anhand von RHK-Daten an Gesunden außerhalb des Normbereiches, definiert als Mittelwert (ca. 14 mmHg)  $\pm 2 \times$  Standardabweichung (ca. 3 mmHg), liegt [3]. Seither konnte in mehreren Publikationen gezeigt werden, dass Patienten mit einem mPAP in diesem Bereich eine erhöhte Mortalität im Verlauf aufweisen [4–6]. Die erhöhte Sterblichkeit besteht hier scheinbar unabhängig von der Ätiologie der pulmonalen Druckerhöhung

und stellt somit vermutlich eher einen prognostischen Marker als einen kausalen Faktor dar.

Durch die Änderung der PH-Definition erhofft man sich, insbesondere bei Risikokollektiven wie Sklerodermie und familiärer pulmonalarterieller Hypertonie (PAH), eine frühere Diagnose stellen und den weiteren Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen zu können. Aufgrund der sehr gering ausgeprägten nicht-invasiven Befunde bei früher pulmonalvaskulärer Erkrankung wie bspw. bei Sklerodermie [7] wird jedoch die Indikation zum RHK großzügiger gestellt werden müssen und die Anzahl negativer Untersuchungen steigen [8]. Daher besteht die Notwendigkeit der Entwicklung evidenzbasierter Algorithmen unter Einschluss von Belastungsuntersuchungen wie Spiroergometrie [9] und Stressechokardiografie [10–13] zur Vermeidung unnötiger RHK-Untersuchungen.

Eine PH ist jedoch durch mPAP und PAWP unzureichend charakterisiert, die HZV-Messung und der daraus abgeleitete PVR sind für die Interpretation und Einschätzung des Schweregrades essenziell. In die Definition der PAH, Gruppe 1 der aktuellen PH-Klassifikation, wurde daher bereits bei der 5. PH-Weltkonferenz 2013 das Kriterium eines auf  $> 3$  WU erhöhten PVR wieder aufgenommen [14]. Die Übernahme des PVR in die Definition auch aller anderen PH-Formen (siehe ► **Tab. 1**) unterstreicht die Wichtigkeit der HZV-Messung beim RHK und erlaubt eine bessere Charakterisierung sowohl der präkapillären als auch der postkapillären PH-Formen. Während sich der Vorschlag

► **Tab. 1** Definition der pulmonalen Hypertonie.

	ESC/ERS Leitlinie 2015	PH-Weltkonferenz 2018
Pulmonale Hypertonie (PH)	mPAP $\geq 25$ mmHg	–
Präkapilläre PH (Gruppe 1, 3, 4 und 5*)	mPAP $\geq 25$ mmHg PAWP $\leq 15$ mmHg	mPAP $> 20$ mmHg PAWP $\leq 15$ mmHg PVR $\geq 3$ WU
Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1*)	mPAP $\geq 25$ mmHg PAWP $\leq 15$ mmHg PVR $> 3$ WU	mPAP $> 20$ mmHg PAWP $\leq 15$ mmHg PVR $\geq 3$ WU
Postkapilläre PH (Gruppe 2*)	mPAP $\geq 25$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg	–
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	mPAP $\geq 25$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg DPG $< 7$ mmHg und/oder PVR $\leq 3$ WU	mPAP $> 20$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg PVR $< 3$ WU
Kombinierte post-/präkapilläre PH (Cpc-PH)	mPAP $\geq 25$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg DPG $\geq 7$ mmHg und/oder PVR $> 3$ WU	mPAP $> 20$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg PVR $\geq 3$ WU

DPG = diastolischer pulmonaler Gradient; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; PAWP = pulmonalarterieller Wedgedruck; PH = pulmonale Hypertonie; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; WU = Wood Units

\* bezieht sich auf die aktuelle PH-Klassifikation [1, 2]

eines PVR-Grenzwertes von  $\geq 3$  WU für das Vorliegen einer gemischten post-/präkapillären PH (PH bei Linksherzerkrankungen, Gruppe 2 der PH-Klassifikation) noch gut mit der prognostischen Bedeutung begründen lässt [15, 16], muss dieser bei der präkapillären PH jedoch eher als arbiträr bzw. Konsens angesehen werden. So geht bei Patienten mit Sklerodermie eine PVR-Erhöhung auf  $\geq 2$  WU bereits mit einer deutlich verschlechterten Prognose einher [17]. Anhand publizierter RHK-Daten von Gesunden, die auch zur Definition des „normalen“ mPAP herangezogen werden, würde sich mit derselben Methode (Mittelwert +  $2 \times$  Standardabweichung) ein oberer „normaler“ PVR-Grenzwert von ca. 1,6 WU ( $130 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) ergeben [18].

So stellt die neue Definition der PH einen Kompromiss dar, bei welchem der Grenzwert für den mPAP auf Evidenz (Daten von Gesunden und epidemiologische Studien) beruht und der PVR-Grenzwert „konservativ“ gewählt wurde [2].

### Relevanz der neuen PH-Definition

Aufgrund der geänderten PH-Definition kann mit einer Zunahme von Patienten gerechnet werden, bei welchen eine PH vorliegt. Bei diesen handelt es sich jedoch in der überwiegenden Mehrzahl um Patienten, deren leichte pulmonale Druckerhöhung durch kardiale und pulmonale Grunderkrankungen bedingt ist [4, 5], sodass die therapeutische Konsequenz i. d. R. eine Optimierung dieser zugrunde liegenden Erkrankung sein dürfte. Eine Therapie mit gezielten PAH-Medikamenten ist für Patienten mit PH aufgrund von Linksherz- oder Lungenerkrankungen wie bereits unter der bisherigen hämodynamischen Definition nicht indiziert [1].

Bei Patienten mit chronischen Lungenembolien und Dyspnoe kann eine chronisch thromboembolische PH (CTEPH) von einer chronisch thromboembolischen Erkrankung (CTED) abgegrenzt werden [19]. Eine grundsätzliche Änderung des therapeutischen Vorgehens resultiert auch hier durch die neue PH-Definition nicht. Therapie der ersten Wahl ist die pulmonale Endarteriektomie, welche auch bisher symptomatischen Patienten ohne manifeste PH angeboten wurde [20]. Auch Patienten mit nur geringer oder fehlender pulmonaler Druckerhöhung in Ruhe sollten daher auf jeden Fall in einem CTEPH-Zentrum zur Evaluation einer möglichen rekanalisierenden Therapie vorgestellt werden [19]. Die Indikation zur medikamentösen Therapie mit Riociguat besteht bei Patienten mit inoperabler CTEPH sowie persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung (Fachinformation Adempas<sup>®</sup>, Stand Februar 2019). Der Einsatz ist gemäß Fachinformation nicht an hämodynamische Kriterien gebunden, ein Wirkungsnachweis wurde in der randomisierten, kontrollierten CHEST-Studie aber nur für Patienten mit einem mPAP  $\geq 25$  mmHg und einem PVR  $> 3,75$  WU ( $300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) erbracht [21].

Eine besondere Betrachtung verdienen Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund des erhöhten PAH-Risikos und sowohl der Empfehlung als auch der Möglichkeit, diese Patienten hinsichtlich einer PAH zu screenen [1, 7]. Überraschenderweise zeigen große retrospektive Studien sowie aktuelle Analysen der DETECT-Studie, bei welcher Sklerodermie-Patienten mit erhöhtem PAH-Risiko mittels RHK untersucht wurden, nur eine unwesentliche Zunahme der Zahl von PAH-Patienten bei Anwendung

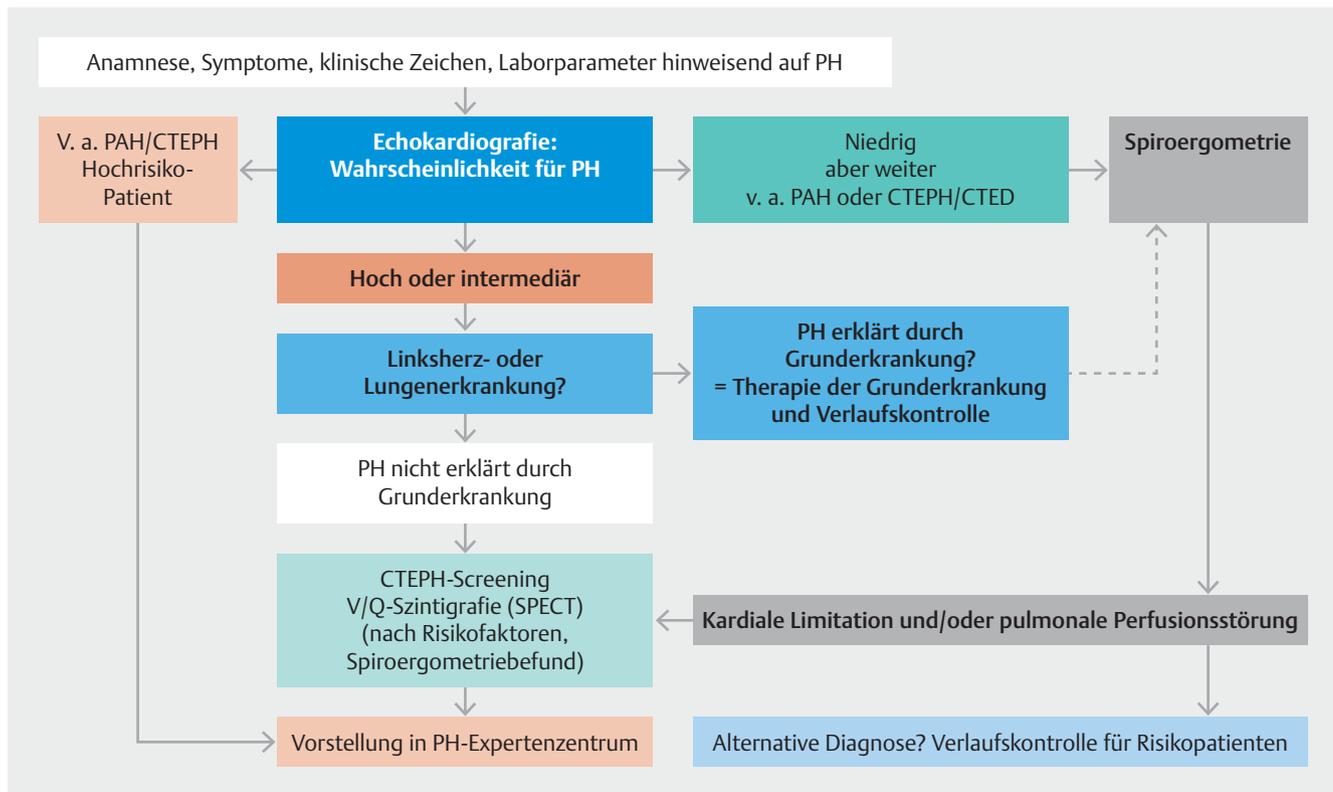
der neuen PH-Definition [17, 22]. Von 284 Patienten mit RHK und verfügbarem PVR wiesen nach Ausschluss von Patienten mit „milder PH“ aufgrund von Linksherz- und Lungenerkrankungen zwar 50 (17,6%) einen mPAP von 21–24 mmHg auf, ein gleichzeitig auf  $\geq 3$  WU erhöhter PVR fand sich aber nur bei 4 Patienten. Hingegen wiesen 28 Patienten dieser Gruppe einen PVR  $\geq 2$  WU auf. Selbst in der Gruppe der 54 Patienten mit präkapillärer PH nach der bisherigen Definition (mPAP  $\geq 25$  mmHg, PAWP  $\leq 15$  mmHg) lag der PVR bei 21 (39%) unter 3 WU. In der Gesamtgruppe hatten Patienten mit einem PVR  $\geq 2$  WU eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu einem PVR  $< 2$  WU. Ob eine therapeutische Intervention mit PAH-Medikamenten bereits bei diesen Patienten gerechtfertigt ist, muss zunächst in kontrollierten Studien evaluiert werden. Aufgrund der Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen PAH und PH bei Linksherz- und Lungenerkrankung insbesondere bei Patienten mit Sklerodermie sollte die Indikationsstellung zur Einleitung einer gezielten PAH-Medikation speziell bei Fehlen klassischer hämodynamischer Kriterien erfahrenen PH-Zentren vorbehalten bleiben.

### PH bei Belastung

Die PH bei Belastung, vormals definiert als ein mPAP  $> 30$  mmHg im RHK unter Belastung [23], wurde auf der PH-Weltkonferenz 2008 in Dana Point aufgrund von Unsicherheit hinsichtlich normaler Werte sowie prognostischer Bedeutung abgeschafft [3]. Auf dem Boden invasiver und nicht-invasiver Messungen der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung wurde mittlerweile ein Expertenkonsens publiziert, in welchem die Belastungs-PH wie folgt definiert wird: mPAP in Ruhe  $< 25$  mmHg, mPAP  $> 30$  mmHg unter Belastung bei einem totalen pulmonalen Widerstand (TPR) von  $> 3$  WU [24]. Der TPR ist durch das Verhältnis von mPAP zu HZV definiert, die Steilheit des Anstiegs (auch als „mPAP-HZV-Slope“ bezeichnet) kann über 2 Wertepaare (maximal–minimal) oder mithilfe von Regressionsgraden berechnet werden. Neben vielen offenen technischen Fragen und fehlender Standardisierung besteht die Hauptkritik darin, dass präkapilläre und postkapilläre Belastungs-PH nicht unterschieden werden und die Therapiekonsequenz, abgesehen von Therapie der Grunderkrankung (s. o.) und Verlaufskontrollen, bisher unklar ist [2, 24]. Daher wurde die Definition der Belastungs-PH auch auf der letzten PH-Weltkonferenz nicht wieder eingeführt, und weitere wurden Studien gefordert [2]. Zur prognostischen Relevanz eines mPAP-HZV-Slopes  $> 3$  WU unter Belastung wurde aktuell eine Studie publiziert, in welcher 714 Patienten zur Abklärung von Belastungsdyspnoe mittels simultanem RHK und Spiroergometrie untersucht wurden [25]. Patienten mit einem mPAP-HZV-Slope  $> 3$  WU hatten ein 2-fach erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung und Tod. Ob durch Definition und Diagnose einer Belastungs-PH ein Nutzen hinsichtlich früher Intervention abgeleitet werden kann, müssen jedoch weitere Studien zeigen.

### Klassifikation der PH

Die Klassifikation der PH in 5 Gruppen gemäß Ätiologie und therapeutischen Gemeinsamkeiten wurde in Nizza nahezu unverändert belassen [2]. In Gruppe 1, welche verschiedene For-



► **Abb. 1** Algorithmus zur PH-Diagnostik. CTED = chronisch thromboembolische Erkrankung; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH = pulmonalarterielle Hypertonie; SPECT = single photon emission computed tomography; V/Q-Szintigrafie = Ventilations-/Perfusionsszintigrafie der Lunge [26, 27, 61].

men der PAH umfasst, wurden als Sonderformen die „PAH mit Langzeitansprechen auf Kalzium-Kanal-Blocker“ (CCB) sowie „PAH mit offenkundigen Zeichen einer venösen/kapillären Beteiligung“ (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD; pulmonary capillary haemangiomatosis) eingeführt. Die Gruppen 2 (PH aufgrund von Linksherzerkrankungen), 3 (PH aufgrund von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) und 4 (PH aufgrund von pulmonalarterieller Obstruktion; Hauptvertreter CTEPH) wurden nicht erweitert. In Gruppe 5 der PH-Klassifikation sind weiterhin PH-Formen mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen zusammengefasst.

## Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Bevor eine PH mittels RHK diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann, besteht im klinischen Alltag zunächst das Problem, an das mögliche Vorliegen einer PH zu denken und mittels nicht-invasiver Diagnostik zu entscheiden, ob eine Indikation zur weiteren Abklärung oder sogar zur direkten Vorstellung in einem PH-Zentrum besteht (siehe ► **Abb. 1**). Hierbei ist die Echokardiografie die wichtigste Bildgebung, aber auch weitere nicht-invasive Tests wie das EKG oder der BNP- bzw. NTpro-BNP-Wert im Labor können Hinweise auf eine PH geben. Für die weitere Therapie ist die korrekte Einordnung der PH-Ursache (=PH-Klassifikation) entscheidend, was insbesondere bei Vorliegen chronischer Linksherz- und Lungenerkrankungen

schwierig sein kann. Insbesondere bei schwerer hämodynamischer oder funktioneller Einschränkung sollte an die Möglichkeit zusätzlich vorliegender chronischer Embolien gedacht werden. Die zur (möglichst frühen) Erkennung, Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle der PH geeigneten nicht-invasiven Methoden (siehe ► **Tab. 2**) werden nachfolgend dargestellt.

## Klinische Präsentation

Klinische Anzeichen einer PH sind unspezifisch. Leistungsintoleranz, chronische Müdigkeit, Dyspnoe beim Bücken, aber auch Synkopen unter bzw. unmittelbar nach körperlicher Belastung und Schmerzen im Brustkorb können als Erstmanifestation auftreten. Das häufigste Symptom eines Patienten mit PH ist Belastungsdyspnoe, welches bei Diagnosestellung z. B. bei fast allen Patienten mit PAH vorhanden ist [26, 27]. Dyspnoe ist allerdings eine der häufigsten Beschwerden, die einen Patienten zum Arzt führen, das Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen ist sehr breit. Daher werden viele Patienten erst mit Verzögerung diagnostiziert, was im Falle der PAH im großen US-amerikanischen REVEAL-Register insbesondere bei jüngeren und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen der Fall war [28], aber auch bei älteren Patienten mit Komorbiditäten vorkommen kann. Zeichen der Rechtsherzbelastung (RHB) wie ein fixiert gespaltener 2. Herzton, gestaute Jugularvenen, Ascites und Ödeme treten erst bei fortgeschrittener PH bzw. rechts kardialer Dekompensation auf und sind gerade bei frühen Formen der PH regelhaft nicht vorhanden [27].

► **Tab. 2** Nicht-invasive Methoden zur Diagnose, Prognose und Verlaufsbeurteilung bei PH.

	Diagnose	Prognose	Verlaufsbeurteilung
EKG	R	–	W
BNP	R	R, W	R, W
Echokardiografie	R	Z	R
Computertomografie			
▪ HRCT	R	R	–
▪ Angio-CT	R	Z	–
▪ C-Arm-CT	Z	Z, W	W
▪ Dual Energy CT	Z	Z, W	Z, W
MRT	Z, W	Z, W	Z, W
V/Q-Szintigrafie	R (Ausschluss CTEPH)	–	R, W
Pulmonalis-angiografie (DSA)	Z	–	W
OCT	Z	–	–
PET	Z (Vaskulitis, PA-Sarkom)	W	W

R = Routine-Einsatz; Z = Einsatz im PH-Zentrum; W = wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten; BNP = brain natriuretic peptide; CT = Computertomografie; CTEPH = chronische thromboembolische PH; DSA = digitale Subtraktionsangiografie; EKG = Elektrokardiogramm; HRCT = high resolution CT; MRT = Magnetresonanztomografie; OCT = optische Kohärenztomografie; PA = pulmonalerteriell; PET = positron emission tomography; V/Q = Ventilation-/Perfusions (-Szintigrafie)

Somit ist es wichtig, an das mögliche Vorliegen einer PH zu denken und Hinweisen auf eine PH in den zur Abklärung einer Belastungsdyspnoe durchgeführten nicht-invasiven Tests weiter nachzugehen.

### Elektrokardiogramm (EKG)

Verschiedene Veränderungen im EKG können auf eine PH bzw. RHB hinweisen: P pulmonale, Rechtslagetyp, S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub>-Typ, kompletter und inkompletter Rechtsschenkelblock, Zeichen rechtsventrikulärer Hypertrophie, aber auch QTc-Verlängerungen und Erregungsrückbildungsstörungen in den Brustwandableitungen [29]. EKG-Veränderungen alleine sind jedoch weder spezifisch noch ausreichend sensitiv, sodass ein normales EKG insbesondere milde oder frühe Formen einer PH nicht ausschließt. Differenzialdiagnostisch kann das EKG v. a. auf alternative Dyspnoe-Ursachen oder eine Linksherzerkrankung hinweisen. Da im Verlauf supraventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten können, die unbehandelt die Prognose erheblich zu belasten scheinen [30], sollte alle 3–6 Monate sowie bei Symptomverschlechterung ein EKG registriert werden.

### Röntgen-Thorax

Bei ca. 90 % der PAH-Patienten zeigt die Röntgenaufnahme zum Zeitpunkt der Diagnose Auffälligkeiten (historische Daten) [31]. Eine Erweiterung der zentralen Pulmonalarterie, Verminderung der peripheren Gefäßfüllung, Vergrößerung von rechtem Vorhof (RA) und rechtem Ventrikel (RV) weisen auf eine PH hin, ein normales Thorax-Röntgenbild schließt jedoch eine PH nicht aus. Relevant ist das Röntgen auch, um wichtige Differenzialdiagnosen bzw. PH-Ursachen wie interstitielle Lungener-

krankungen oder eine Linksherzinsuffizienz zu evaluieren [32]. Da erfahrungsgemäß jedoch auch für die ätiologische Einordnung einer PH relevante Befunde wie z. B. das Vorliegen einer Kombination von Emphysem und Fibrose im Röntgen-Thorax übersehen werden können, sollte die Abklärung einer PH i. d. R. eine hochauflösende (HR-) Computertomografie (CT) des Thorax einschließen [1].

### Lungenfunktion und Blutgasanalyse (BGA)

Während schwere obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen zumeist auf das Vorliegen einer relevanten Lungenerkrankung als PH-Ursache hinweisen, sind bei PAH-Patienten oft nur milde Einschränkungen wie z. B. eine periphere Flusslimitierung zu finden [33]. Insbesondere bei Jüngeren könnte ein solcher Befund zur Fehldiagnose eines Asthma bronchiale und zur Verzögerung der weiteren Diagnostik führen [28]. Im Einzelfall kann auch bei Patienten mit einer relevanten Lungenerkrankung eine schwere PH vorliegen, die nicht oder nicht vollständig durch die Grunderkrankung erklärbar ist und im PH-Zentrum weiter abgeklärt werden sollte (siehe ► **Abb. 1**) [34].

Eine erniedrigte Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) ist ein häufiger Befund bei Patienten mit PH, sodass der differenzialdiagnostische Nutzen dieses Parameters begrenzt ist. Eine ausgeprägt reduzierte DLCO (<45 % vom Soll) sollte an das Vorliegen relevanter Lungenparenchymerkrankungen oder eines intrakardialen Rechts-Links-Shunts denken lassen, kommt aber auch bei Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) vor, wo es mit höherem Alter, Tabakrauchexposition und einer reduzierten Prognose assoziiert ist [35]. Bei Patienten

mit Sklerodermie geht eine reduzierte DLCO insbesondere bei erhaltener Ventilation (reflektiert in einer im Verhältnis weniger reduzierten forcierten Vitalkapazität; FVC) und einer FVC/DLCO-Ratio  $> 1,6$  mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PAH einher [36]. Die DLCO ist zudem bei verschiedenen PH-Formen prognostisch relevant [35, 37–39].

Ein erniedrigter Partialdruck für Kohlendioxid ( $pCO_2$ ) in der arteriellen bzw. kapillären BGA ist typisch für Patienten mit PAH oder CTEPH/CTED, während bei anderen PH-Formen oft ein normaler  $pCO_2$  vorliegt. Dies kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung z. B. zwischen IPAH und PH bei Linksherzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Pumpfunktion (HFpEF) beitragen [40]. Erhöhte  $pCO_2$ -Werte sind untypisch für PAH-Patienten und können für das Vorliegen bzw. die Schwere einer PH verantwortlich sein [41]. Da sich die PH bei Hyperkapnie wie z. B. bei Obesitas-Hypoventilation sehr gut mittels  $pCO_2$ -Reduktion durch nicht-invasive Beatmung behandeln lässt, sollten erhöhte  $pCO_2$ -Werte immer zur weiteren Abklärung (z. B. mittels Polygrafie inkl. Kapnometrie) führen. Zusätzlich zur Rolle in der Differenzialdiagnostik ist die Höhe des  $pCO_2$  bei Patienten mit IPAH prognostisch relevant (schlechtere Prognose bei niedrigeren Werten) [38]. Eine Hypoxämie scheint bei PH-Patienten insbesondere im Schlaf häufig aufzutreten [42], eine schwere Ausprägung sollte an Lungenerkrankungen und Shuntvitien denken lassen. Eine Sauerstofftherapie kann die Belastbarkeit bei PAH und CTEPH verbessern [43, 44], ein eventueller prognostischer Effekt ist jedoch bisher nicht belegt.

## Labor

Wenngleich es keine spezifischen Laborbefunde zur (frühen) Diagnose einer P(A)H gibt, können natriuretische Peptide (BNP, NTpro-BNP) bei Risikokollektiven wie Sklerodermiepatienten innerhalb von PAH-Screeningalgorithmen hilfreich sein [7, 45]. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen weisen erhöhte BNP-Werte auf das Vorliegen einer „relevanten PH“ hin und sind prognostisch relevant [46]. Aufgrund der starken prognostischen Relevanz sowohl bei Diagnosestellung als auch im Krankheitsverlauf stellen BNP/NTpro-BNP-Werte wichtige Zielparame-ter der PAH-Therapie dar [1, 47].

Bei Interpretation der natriuretischen Peptide sollte beachtet werden, dass die Normwerte altersabhängig sind (selbst eine geringe Erhöhung sollte insbesondere bei jungen Patienten immer abgeklärt werden) und erhöhte Werte keine Differenzierung zwischen einer Links- und Rechtsherzinsuffizienz zulassen.

Ansonsten werden Laborparameter wie Routine-Biochemie inkl. Nieren-, Leber- und Schilddrüsenwerten, Hämatologie, Hepatitis- und HIV-Serologie sowie Autoimmunlabor wie antinukleäre Antikörper v. a. empfohlen, um die Ätiologie einer PH zu eruieren [26].

## Echokardiografie

Die transthorakale Echokardiografie nimmt eine zentrale Rolle sowohl in der primären Diagnostik und Differenzialdiagnostik als auch der Prognoseabschätzung und Verlaufsbeurteilung ein. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH wird

anhand der Trikuspidalklappenregurgitationsgeschwindigkeit (TRV) als hoch ( $> 3,4$  m/s), intermediär (2,9–3,4 m/s) oder niedrig ( $\leq 2,8$  m/s oder nicht messbar) eingestuft, wobei zusätzliche Parameter einer RHB wie z. B. eine RA-Fläche  $> 18$  cm<sup>2</sup> mit berücksichtigt werden sollen [1, 48]. Eine weitere PH-Abklärung ist gemäß aktueller Leitlinie nur bei hohem oder intermediärem Risiko indiziert [1]. Die Limitation dieses Vorgehens zur Diagnose früher P(A)H-Formen lässt sich sehr anschaulich am Beispiel der DETECT-Studie darlegen, in welcher Sklerodermie-Patienten mit „klinisch“ erhöhtem PAH-Risiko (Erkrankungsdauer  $> 3$  Jahre und DLCO  $< 60\%$  Soll) alle mittels RHK untersucht wurden [7]. In der Gruppe mit im RHK gesicherter PAH (mittlerer mPAP 33 mmHg, mittlerer PVR 4,6 WU) wiesen nur 30% eine TRV  $> 3,4$  m/s auf, während bei 43% die TVR maximal 2,8 m/s betrug oder nicht ableitbar war. Das Potenzial der Stressechokardiografie zur früheren Diagnostik einer PH muss insbesondere angesichts der neuen PH-Definition weiter evaluiert werden [10–13]. Die Spiroergometrie kann selbst bei fehlenden Zeichen einer RHB in der Echokardiografie wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer PAH oder CTEPH/CTED liefern und wird bei anhaltendem klinischem Verdacht empfohlen (► Tab. 3) [9, 26, 49, 50].

In der Differenzialdiagnostik kann die Echokardiografie Hinweise auf eine der RHB zugrunde liegende Linksherzerkrankung (z. B. Vergrößerung des linken Vorhofs, Aorten- und Mitralklappenitien) und Shuntvitien geben, die ggf. mittels transösophagealer Echokardiografie und/oder Gabe von Kontrastmittel (KM) weiter abgeklärt werden sollten.

Insbesondere für die PAH wurden zahlreiche Parameter zur Prognoseabschätzung sowohl bei Diagnosestellung als auch im Krankheitsverlauf evaluiert. Von diesen wurden die RA-Fläche und das Vorhandensein eines Perikardergusses als Therapieziele (RA-Fläche  $< 18$  cm<sup>2</sup>; kein Perikarderguss) in die aktuellen PH-Leitlinien aufgenommen, während echokardiografische Gewebe-Doppler-Parameter wie „strain“ und „strain rate imaging“ noch prospektiv evaluiert und besser standardisiert werden müssen [51]. Eine Echokardiografie zur Verlaufsbeurteilung bei PAH wird alle 6–12 Monate bzw. 3–6 Monate nach Therapieänderung sowie im Falle einer klinischen Verschlechterung empfohlen [1].

## Computertomografie des Thorax

Ein Thorax-CT wird häufig zur weiteren Abklärung von Belastungsdyspnoe durchgeführt. Dabei können sich Hinweise auf das Vorliegen einer PH ergeben, wie z. B. eine Dilatation der rechten Herzhöhlen oder ein Rückstau von KM in die Leber-venen. Bereits eine geringe Erweiterung des Pulmonalarterienhauptstammes auf  $\geq 29$  mm kann als sensitives PH-Zeichen eine Erhöhung des mPAP auf  $> 20$  mmHg im RHK anzeigen, während ein Verhältnis von Pulmonalarterien-durchmesser zu Aorta  $> 1$  ergänzend ein sehr spezifisches Kriterium für das Vorliegen einer PH darstellt [52–54]. Wenngleich mittels KM-CT in klinischen Studien sogar eine mPAP-Abschätzung [55], die HZV-Bestimmung [56] und anhand der Größenverhältnisse der Herzhöhlen eine Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer PH [57] möglich erscheinen, besteht die Hauptaufgabe der CT im Rah-

► **Tab. 3** Typische Reaktionsmuster unter Belastung geben Hinweise auf die mögliche Ätiologie der eingeschränkten Belastungslimitation.

	Chronische Linksherzinsuffizienz	COPD	Interstitielle Lungenerkrankung	PAH/CTEPH	Adipositas	Trainingsmangel
peak $\dot{V}O_2$	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Ventilaorische Schwelle (VT 1)	↓	normal ↓	normal ↓	↓	normal	normal-leicht ↓
Herzfrequenzanstieg	↑ (ggf. ↓ unter $\beta$ -Blocker)	normal	normal ↑	↑	normal ↑	normal
Max. O <sub>2</sub> -Puls	↓	normal ↓	normal ↓	↓	normal ↓	normal
Atemreserve	normal	↓	↓	↑	normal	normal
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope	↑	↑ / ↓ *	↑	↑	normal	normal
$V_D/V_T$	↑	↑	↑	↑	normal	normal
P(A-a)O <sub>2</sub>	(normal)	(↑)	↑	↑	normal	normal

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CTEPH = chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; O<sub>2</sub>-Puls = Sauerstoffpuls; P(A-a)O<sub>2</sub> = Differenz zwischen alveolärem und arteriellem Sauerstoffpartialdruck; PAH = pulmonalarterielle Hypertonie; peak  $\dot{V}O_2$  = Sauerstoffaufnahme zum Ausbelastungszeitpunkt;  $V_D/V_T$  = Anteil der Totraumventilation;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope = Beziehung von Ventilation zu Kohlendioxidabgabe [79].  
\* bei schwerer Obstruktion auch Hypoventilation möglich

men der PH-Abklärung in der Diagnose bzw. dem Ausschluss von Lungenerkrankungen sowie akuter und chronischer Lungenembolien.

In den letzten Jahren wurden die Möglichkeiten der Bildgebung entscheidend verbessert. Durch Dual-Energie-CT [58], EKG-gesteuerte Flächendetektor-CT [59] oder Cone-Beam-CT [60] lässt sich das Lungengefäßsystem sehr detailliert darstellen. Dabei bestehen allerdings erhebliche Qualitätsunterschiede sowohl in Bezug auf verfügbare Geräte als auch die Befunderstellung. High-End-Geräte sind meist nur in PH-Zentren vorhanden, auf Lungengefäße spezialisierte Radiologen und Nuklearmediziner sind ebenfalls nicht überall vorhanden. Daher wurde in der letzten PH-Weltkonferenz vorgeschlagen, die Bildgebung aufgrund besserer Qualität im PH-Zentrum durchzuführen, um Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit V. a. CTEPH/CTED, weil hier zur Planung einer operativen oder interventionellen rekanalisierenden Therapie eine besonders gute Bildgebung erforderlich ist [19, 61].

Bei Patienten mit diagnostizierter PH können mittels CT durch systematische Beurteilung des Lungenparenchyms, der Thoraxkonfiguration, des Mediastinums und der Gefäße genauere Hinweise auf die Ätiologie der PH gewonnen werden. Zur Abklärung bei PH sollte immer ein HR-CT durchgeführt werden, welches auch bei nur geringer oder fehlender Einschränkung der Lungenfunktion das Muster und Ausmaß von Lungenparenchymerkrankungen darstellen und so zur Abgrenzung zwischen PAH und einer PH der Gruppe 3 der aktuellen PH-Klassifikation beitragen kann [27]. Diffuse Knötchen, mediastinale Lymphknotenvergrößerung und eine Verdickung der interlobulären Septen weisen auf eine venookklusive Erkrankung, PVOD, hin [62, 63]. Auch im nativen Thorax-CT kann bei entsprechender Fensterung ein Mosaikmuster als mögliches Zeichen chroni-

scher Lungenembolien vorliegen [64], was zur weiteren Abklärung hinsichtlich CTEPH/CTED führen sollte. Bei Patienten mit lange bestehender PH können Verkalkungen der Pulmonalarterien sichtbar sein, welche nicht mit verkalkten Thromben verwechselt werden sollten. Weiter lassen sich Komplikationen und Begleiterkrankungen detektieren, wie z. B. eine Pulmonalarteriendilatation mit resultierender Kompression des Hauptstammes der linken Koronararterie [65].

Die Multidetektor-CT-Pulmonalisangiografie (CT-PA) hat eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung chronischer thromboembolischer Läsionen in den zentralen Pulmonalarterien und auf segmentaler Ebene; ein unauffälliger Befund kann eine CTEPH jedoch nicht sicher ausschließen [66, 67]. Bei der Durchführung muss darauf geachtet werden, dass die Verzögerung zwischen KM-Gabe und Bildakquisition so gewählt wird, dass die Pulmonalarterien stärker kontrastiert sind als die Aorta, welche aber ebenfalls kontrastiert werden sollte, um hypertrophierte Bronchialarterien nicht zu übersehen. Die Darstellung von Gefäßwandauflagerungen, Verschlüssen und Füllungsdefekten sowie eines Mosaik-Musters und der Nachweis von (hypertrophierten) Bronchialarterien sind wichtig bei der Einschätzung und Planung einer operativen CTEPH-Therapie [61]. Mit dem Dual-Energie-CT lässt sich die KM-Aufnahme im Parenchym als Ausdruck der Perfusion darstellen [58]. Durch Jod-Mapping anhand der KM-Aufnahme im Parenchym kann die Perfusion quantifiziert werden, was eine der wenigen Indikationen für Verlaufsuntersuchungen nach Therapie bei der PH (bzw. konkret der CTEPH) darstellt. Auch eine Bildfusion von CT und Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie (V/Q) kann eine Quantifizierung der Perfusion ermöglichen [68]. Insbesondere bei peripheren Veränderungen können neuere Bildgebungstechniken wie das Cone-Beam-CT und EKG-gesteuerte Flächendetektor-CT zusätzliche Informationen geben, intravaskuläre Bänder und Netze

lassen sich mit entsprechender Ortsauflösung darstellen [69]. Sie sind möglicherweise besser für die Planung einer pulmonalen Ballonangioplastie geeignet, da sie eine höhere Auflösung als die konventionelle Bildgebung bieten [60]; kleine Lungengefäße lassen sich manchmal besser als in der Pulmonalisangiografie beurteilen [59].

### Ventilations-Perfusionsszintigrafie

Die V/Q-Szintigrafie hat weiterhin einen zentralen Stellenwert in der Diagnostik der CTEPH und bleibt die bevorzugte erste bildgebende Untersuchung für das CTEPH-Screening, möglichst als SPECT (single photon emission computed tomography) [19, 61]. Sie hat zwar eine niedrigere Spezifität, aber eine höhere Sensitivität als eine konventionelle CT-PA, wobei sich der Unterschied mit dem Fortschritt der CT-Technologie und -Interpretation deutlich verringert hat. Wenn bei einem Patienten in der CT-PA bereits Befunde einer CTEPH/CTED erhoben wurden, ist eine V/Q-Szintigrafie nicht mehr erforderlich. Dagegen sollte bei Vorliegen eines negativen oder nicht-eindeutigen CTs die V/Q-Szintigrafie als SPECT ergänzt werden. Eine unauffällige V/Q-Szintigrafie ohne Perfusionsausfälle schließt eine CTEPH mit einer Sensitivität von 97–100% effektiv aus, wobei es seltene Einzelfälle gibt, bei denen eine symmetrische zentrale Verteilung der Lungengefäßobstruktionen zu einer pseudonormalen Perfusionsszintigrafie führt [70]. Ein Perfusionsausfall mindestens eines Segmentes oder zweier Subsegmente zeigt bei erhaltener Ventilation („Mismatch“) das mögliche Vorliegen einer CTEPH/CTED an [71]. Bei PAH oder PVOD ist die Perfusions-SPECT häufig normal, kleine, unregelmäßige, nicht-segmentale Defekte sind hingegen nicht selten, welche im Zweifelsfall im Expertenzentrum mittels Pulmonalisangiografie abgeklärt werden sollten [72]. Das V/Q-SPECT ist der planaren V/Q-Szintigrafie überlegen. Die alleinige Perfusionsszintigrafie ohne Beurteilung der Ventilation erhöht die Zahl falsch positiver Befunde insbesondere bei zugrundeliegender Lungenerkrankung, z. B. beim Lungenemphysem. Nur bei völlig unauffälliger Perfusionsszintigrafie kann auf eine Ventilationsuntersuchung verzichtet werden.

Bei Hypoxämie unklarer Ursache kann das Vorhandensein eines Rechts-Links-Shunts durch eine nuklearmedizinische Shuntbestimmung durch Nachweis von radioaktivem Tracer in der systemischen Zirkulation erkannt werden.

### Kernspintomografie

Die Kernspintomografie (MRT) hat in den letzten Jahren einen zunehmenden Stellenwert bei der Diagnostik und funktionellen Charakterisierung von Patienten mit PH erlangt. Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMRT) gilt als Goldstandard zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion [73]. Sie erlaubt eine Bestimmung von Größe, Funktion und Morphologie des RV und ermöglicht die nicht-invasive Messung von HZV, Schlagvolumen, pulmonalarterieller Dehnbarkeit und RV-Masse. Aktuelle Daten zeigen, dass CMRT-Parameter zur Risikoeinschätzung geeignet sind; von einigen Autoren werden sie als Ergänzung zur Verbesserung der aktuellen Risikostratifizierung vorgeschlagen [74, 75].

Auch bei der Beurteilung des pulmonalen Blutflusses wächst die Expertise. Es wurde in retrospektiven Studien gezeigt, dass das Lungenperfusions-MRT eine hohe Sensitivität von 97% bei einer Spezifität von 92% für die Diagnose der CTEPH im Vergleich zur planaren V/Q-Szintigrafie aufweist [76, 77].

Aufgrund spezieller erforderlicher Software, Expertise sowie Zeitaufwand und Kosten sind die MRT-basierten Methoden jedoch nicht flächendeckend verfügbar, sondern eher PH-Zentren und i. d. R. wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

### Pulmonalisangiografie

Als letzter Diagnoseschritt zur Bestätigung der Diagnose CTEPH und zur Beurteilung der technischen Operabilität sollte im CTEPH-Zentrum eine Pulmonalisangiografie mit direkter seitengetrennter KM-Bolusinjektion in die Pulmonalarterien in mindestens 2 Ebenen (anterior-posteriore und laterale Projektion) erfolgen [61]. Die Untersuchung erfolgt häufig als digitale Subtraktionsangiografie (DSA). Auch die venöse Phase bis zum Einstrom des KM im linken Herzen sollte erfasst und analysiert werden, wobei neben lokal verzögerter venöser Füllung auch auf Pulmonalvenenanomalien geachtet werden sollte. Typische Zeichen der CTEPH sind Wandunregelmäßigkeiten, verzögerte Perfusion, intraluminale „Webs“, ringförmige Stenosen, Taschenbildung („Pouches“), Gefäßverengungen und komplette Gefäßverschlüsse. Subpleurale Perfusionsdefekte weisen auf eine Mikroangiopathie oder eine zusätzliche Lungenerkrankung hin. Auch eine Quantifizierung von Perfusionsveränderungen nach interventioneller Therapie durch Ballonangioplastie ist durch die DSA möglich [78].

Die Indikation zur Pulmonalisangiografie ist streng zu stellen. Bei Rechtsherzdekompensation ist erst eine Rekompensation anzustreben, und bei PAH sollte auf eine zentrale Pulmonalisangiografie verzichtet werden, weil hier Todesfälle durch eine KM-induzierte pulmonalarterielle Krise vorkommen können.

### Stellenwert von Belastungsuntersuchungen bei pulmonaler Hypertonie

Sowohl in den internationalen ESC/ERS-Leitlinien [1], den aktuellen Empfehlungen der letzten PH-Weltkonferenz in Nizza [27] und den Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz [26] werden verschiedene Belastungsuntersuchungen im Rahmen der Diagnostik, Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle bei Patienten mit PH beschrieben. Eine umfassende Übersicht zu Indikationen, Durchführung und Interpretation von geeigneten Belastungsuntersuchungen liegt vor [79], sodass nachfolgend nur auf spezielle Aspekte bei PH-Patienten eingegangen wird.

#### 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) ist ein international verbreiteter, standardisierter, submaximaler Belastungstest [79, 80]. Das Testergebnis wird multifaktoriell beeinflusst, u. a. durch Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, vorliegende Komorbiditäten sowie Motivation des Patienten. Die Gehstrecke wird häufiger als Absolutwert (in Metern) als in Prozent der Norm angegeben, zumal

beide hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft vergleichbar sind [81]. Dennoch erreichen gerade ältere PAH-Patienten oft nicht die prognostisch relevanten absoluten Distanzen, sodass eine Angabe in Prozent der Norm für die Risikostratifizierung hilfreich sein könnte [82]. Die hohe prognostische Relevanz des 6-MWT bei Patienten mit verschiedenen Formen der PH ist seit Langem bekannt und hat zur großen Verbreitung des 6-MWT beigetragen [83]. Es bleibt kritisch anzumerken, dass ein universeller prognostischer Grenzwert nicht existiert. Jedoch ist ein 6-MWT >440 m mit einer geringen 1-Jahres-Mortalität assoziiert [1]. Diese Daten wurden jüngst an einer Register-Studie mit 2391 Patienten bestätigt [84]. Dagegen geht ein Abfall der Gehstrecke von mehr als 15% im Verlauf mit einer reduzierten Lebenserwartung einher [85]. Eine relevante (minimal clinical important difference) Änderung des 6-MWT als Antwort auf eine spezielle Intervention galt über Jahrzehnte als etabliertes Messinstrument zur Beurteilung des Therapieerfolges, z. B. in pharmakologischen Therapiestudien. Dies wurde erstmals in einer Langzeitbeobachtung bei PH-Patienten unter intravenösem Epoprostenol infrage gestellt [86]. Mittlerweile bestätigen weitere Langzeitbeobachtungen, dass die Verbesserung der Gehstrecke lediglich für kurze (meist 3-monatige) Zeiträume prognostisch relevant ist [87].

Ergänzende Informationen (Grad der Dyspnoe nach Borg am Ende der Belastung, Abfall der Sauerstoffsättigung um > 10% unter Belastung oder Herzfrequenzverlauf während des 6-MWT) haben in einzelnen Untersuchungen auch bei PH-Patienten die prognostische Stratifizierung verbessert.

#### FAZIT

Der 6-MWT gilt weiterhin als akzeptierter, submaximaler Belastungstest bei PH-Patienten. Er ist gut standardisiert, kann auch bei schwer eingeschränkten Patienten durchgeführt werden und erlaubt anhand der ermittelten Gehstrecke eine prognostische Beurteilung.

## Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET) wird meist als maximaler Belastungstest auf dem Fahrrad (sitzend, halbliegend) oder Laufband durchgeführt [79]. Technisch bietet sich zudem (insbesondere bei orthopädisch eingeschränkten Patienten) auch die Verwendung eines Armkurbel-Ergometers an. Mittels einer aufwendigen technischen Ausrüstung erfolgt die komplexe simultane Erfassung von Parametern der Kardio-Zirkulation, Ventilation und des Gasaustausches.

Nachdem die PH lange Zeit als Kontraindikation für die Durchführung einer Belastungsuntersuchung (z. B. CPET) galt, wurde die Methode zunehmend in der Diagnostik sowie zur Prognoseabschätzung und Verlaufskontrolle bei Patienten mit PH etabliert [88]. Auf einen standardisierten Untersuchungsablauf sowohl bei pneumologischen als auch bei kardiologi-

schen Fragestellungen wird zunehmend Wert gelegt, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen [89].

Es konnte für verschiedene Gruppen von PH-Patienten gezeigt werden, dass a) die reduzierte aerobe Kapazität, b) die gestörte Atemeffizienz (anhand der überproportionalen Ventilation in Beziehung zur CO<sub>2</sub>-Abgabe;  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ) sowie c) der reduzierte endtidale pCO<sub>2</sub> charakteristische Befunde darstellen [90, 91]. Simultane invasive Messungen des Pulmonalkreislaufs belegen eine Korrelation zwischen HZV und PVR und den vorgenannten CPET-Parametern (a–c) [92, 93]. Darüber hinaus eignen sich CPET-Parameter zur Erfassung sowohl von akuten [94] als auch langfristigen Therapieeffekten [95, 96].

Obwohl die IPAH bislang v. a. als Erkrankung der Lungengefäße gesehen wurde, fokussieren Untersuchungen zunehmend auf atemmechanische Veränderungen in Ruhe und unter Belastung: reduzierter Expirationsfluss im Sinne einer Erkrankung kleiner Atemwege (sog. „small airway disease“) [33] und reduzierte Kraft der Inspirationsmuskulatur als mögliche Ursachen der dynamischen Überblähung [97], die 60% der Patienten mit PAH oder CTEPH unter Belastung aufweisen [98]. IPAH-Patienten mit einer dynamischen Überblähung in der CPET zeigten eine unvorteilhafte Prognose [99].

So hat sich die CPET neben dem 6-MWT als Messinstrument bei PH-Patienten seit Langem etabliert und wird mitunter alternativ eingesetzt. Es wurde wiederholt nachgewiesen, dass die Gehstrecke im 6-MWT gut mit der aeroben Kapazität und der Atemeffizienz ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope) bei PAH-Patienten korreliert [83, 100, 101]. Somit war es nicht überraschend, dass spiroergometrische Befunde auch bei der Prognoseeinschätzung eine Bedeutung bei PAH haben [102, 103]. CPET-Parameter haben Eingang in die aktuell verwendete Risikostratifizierung von PAH-Patienten gefunden [104]. Der hier gewählte Grenzwert einer Peak-Sauerstoffaufnahme von >15 ml/kg/min für ein niedriges Risiko wurde in einer jüngst publizierten Studie bestätigt [105].

Trotz mehrfacher Bemühungen gelingt es bisher unzureichend, die – bei Diagnosestellung und intraindividuellem Therapiemonitoring etablierten – Messwerte der CPET als primäre Endpunkte bei PH-Therapieinterventionsstudien valide zu verwenden [106]. Eine weiterhin unzureichende Standardisierung der Methode sowie die Interobserver-Variabilität bei der komplexen Auswertung werden u. a. als Ursache angeführt [107]. In erfahrenen Zentren wird jedoch eine hohe Reproduzierbarkeit der Messwerte und eine akzeptable Variabilität bei der Auswertung erreicht [108, 109].

In den letzten Jahren mehren sich die Studien, welche die CPET nicht nur für Schweregradabschätzung und Prognosebeurteilung bei einer bekannten P(A)H belegen, sondern auch zur Detektion einer präkapillären Ätiologie der PH einsetzen [9, 49, 110–113]. Auch gelingt es über CPET-Befunde, die führende Limitierung (ventilatorisch vs. kardio-zirkulatorisch) einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit bei PH zu differenzieren [114] und verschiedene Ursachen einer präkapillären PH zu unterscheiden (vgl. ► **Tab. 3**) [115, 116].

**FAZIT**

Die CPET wird heute meist als maximaler symptomlimitierter Belastungstest durchgeführt und hat einen relevanten Stellenwert bei der Diagnostik (z. B. Differenzierung zwischen prä- vs. postkapilläre Ätiologie oder CTEPH vs. IPAH) und der Verlaufsbeurteilung von PH-Patienten erlangt. Neben der Differenzierung der führenden Ursache der kardiopulmonalen Einschränkung (ventilatorisch, kardio-zirkulatorisch, muskulär) ermöglicht die CPET bei PH-Patienten auch die prognostische Einschätzung, Risikostratifizierung und Beurteilung therapeutischer Akut- und Langzeiteffekte. Die Spiroergometrie kommt zudem zunehmend zur Früherkennung von kardio-zirkulatorischen Störungen zum Einsatz.

**Stressechokardiografie**

Die Stressechokardiografie wird seit circa 10 Jahren zunehmend als Ergänzung der Ruhe-Untersuchung bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei PH [11, 117] sowie zur Erkennung von PH-Risikogruppen eingesetzt [118]. Im Verlauf wurden Empfehlungen zu Grenzwerten und deren diagnostischer und prognostischer Bedeutung bei PH publiziert [119]. Mittlerweile sind verschiedene neue Techniken in der Routine etabliert worden, welche die Rechtsherzfunktion gut beschreiben [120]. Mittels der echokardiografischen Veränderungen unter Belastung gelingt die Erkennung einer PH mit großer Sensitivität [121]. Jüngste Vergleiche zwischen Stressechokardiografie und RHK unter Belastung bestätigen eine Ungenauigkeit der nicht-invasiven Methode [122]. Zu beachten ist, dass ein pulmonalarterieller Druckanstieg unter Belastung jedoch in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv mit einer besseren (als Surrogat der RV-Funktion bei PAH und CTEPH) oder schlechteren Prognose (als Ausdruck der Schwere einer Linksherzerkrankung) einhergehen kann [123, 124]. Die echokardiografische Beurteilung unter laufender PAH-Therapie kann zukünftig eine Bedeutung bei der Verlaufskontrolle erhalten, wobei hier noch Validierungsstudien notwendig sind [125]. Auch die Differenzierung zwischen prä- und postkapillären PH-Formen erscheint zukünftig mittels Stressechokardiografie ohne invasive Messung möglich zu werden [126].

Eine kürzlich publizierte praktische Empfehlung und Bewertung verschiedener Anwendungen der Stressechokardiografie schließt PH-Patienten mit ein [127]. Ungeachtet müssen Bemühungen zur Standardisierung weiter erfolgen, um die bisher noch zu große Interobserver-Variabilität zu optimieren [128, 129].

**FAZIT**

Die Stressechokardiografie hat in den letzten Jahren eine deutliche Aufwertung im Rahmen der PH-Diagnostik erfahren. Eine auffällige Belastungsreaktion kann mit hoher Sensitivität das Vorliegen einer PH (in Kombination mit anderen Parametern ggf. auch die Differenzierung in prä- und postkapilläre Form) vorhersagen. Die Methode kann ggf. zum Therapiemonitoring eingesetzt und die prognostische Aussagekraft durch Kombination mit anderen nicht-invasiven Parametern verbessert werden.

**Invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie**

Die Weltkonferenz für PH empfiehlt, innerhalb des Diagnostikprozesses eine RHK-Untersuchung in einem PH-Zentrum durchführen zu lassen [27]. Zwar ist der RHK eine standardisierbare Untersuchung und insbesondere bei Durchführung in einer Einrichtung mit hoher Fallzahl und damit ausreichender Expertise komplikationsarm [130], jedoch kommt der konsequenten Vorplanung der Untersuchung und der daran ausgerichteten Durchführung entscheidende Bedeutung zu. Die Antizipation spielt sowohl bei der Beurteilung einer erhaltenen Vasoreagibilität bei IPAH, der Differenzierung einer PAH von einer postkapillären PH als auch bei Vorliegen einer CTEPH und einer obstruktiven Lungenerkrankung mit Hyperinflation eine Rolle. Die Kenntnis und das Erwägen dieser Diagnosen vor der RHK-Untersuchung bestimmen Einzelheiten der Durchführung.

**Zeitpunkt der Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Da Dekompensationszustände und damit eine nicht optimale Behandlung von bestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen die Hämodynamik im kleinen Kreislauf beeinflussen, empfiehlt bereits die Kölner Konsensus-Konferenz, den RHK erst nach Optimierung der Therapie solcher Grunderkrankungen, z. B. nach kardialer Rekompensation oder Überwinden einer Exazerbation, durchzuführen [26].

**Vorbereitung der Untersuchung**

Vor der Untersuchung sollte antizipiert werden, ob beim Nachweis einer präkapillären PH eine IPAH (oder eine hereditäre oder durch Medikamente/Toxine induzierte PAH) anzunehmen wäre. In diesem Falle muss beim diagnostischen RHK eine Vasoreagibilitätstestung mittels Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost erfolgen [1, 26, 27].

Vor der RHK-Untersuchung sollte reflektiert werden, ob eine thromboembolische Erkrankung (CTED/CTEPH) wahrscheinlich ist. In diesem Fall kann es sein, dass der PAWP nicht korrekt gemessen werden kann, da Obstruktionen das Verschieben des Katheters behindern. Ist eine thromboembolische Erkrankung anhand der Bildgebung wahrscheinlich, so sollte bei fehlendem Nachweis einer PH in Ruhe ( $mPAP \leq 21$  mmHg) eine Belastungsuntersuchung mit Erfassung der Belastungshämodynamik erwogen werden.

Das Vorliegen von Lungen- oder Linksherzerkrankungen bzw. deren Risikofaktoren bestimmt die Methodik der PAWP-Bestimmung [131]. Auch das Erwägen eines Shuntvitiums kann Einfluss auf die Durchführung der Untersuchung haben, insbesondere kann die Wahl der Methode zur HZV-Bestimmung dadurch beeinflusst werden.

### Lagerung, Nullabgleich

Der Druckabnehmer ist auf Höhe der mittleren Axillarlinie zu positionieren [1, 132, 133], ein Nullabgleich ist durchzuführen. Die Untersuchung soll in Rückenlage erfolgen [1]. Bei Druckabnahme soll der Patient nicht sprechen und weder die Luft anhalten noch ein spezielles Atemmanöver durchführen.

### Vasoreagibilitätstestung

Bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder durch Medikamente/Toxine induzierter PAH soll bei der initialen RHK-Diagnostik eine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt werden, um auf der Basis der Messung entscheiden zu können, ob sich diese für eine Monotherapie mit einem CCB qualifizieren [26, 27]. Wenngleich die meisten Erfahrungen für die Verwendung von NO (10–20 ppb inhalativ) zur Vasoreagibilitätstestung vorliegen, so kommen gleichermaßen inhalierbares Iloprost und, weniger häufig eingesetzt, intravenöses Epoprostenol oder Adenosin zur Testung der Vasoreagibilität infrage [134, 135]. Kriterien für einen positiven Vasoreagibilitätstest sind: Absenkung des mPAP um mindestens 10 mmHg auf Werte  $\leq 40$  mmHg bei zunehmendem oder wenigstens unverändertem HZV [1]. Wichtig ist, dass Patienten mit anderen Formen der PAH (z. B. assoziiert mit Sklerodermie) auch im Falle erfüllter o. g. Kriterien nicht mit einem CCB als PAH-Medikament behandelt werden sollten, da ein klinisches und hämodynamisches Langzeitansprechen bei diesen Patienten im Gegensatz zur IPAH nicht beschrieben ist [136] und die Gefahr besteht, eine wirksame PAH-Medikation erst zeitverzögert (mit dem Risiko einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs) zu verordnen. Zudem sind aufgrund pathophysiologischer Überlegungen negative Effekte (je nach CCB negative inotrope und chronotrope Effekte sowie arterielle Hypotension) möglich. Die aktuellen PH-Leitlinien empfehlen daher, andere Formen der PAH und PH gar nicht erst einer Vasoreagibilitätstestung zu unterziehen [1], was die Wichtigkeit einer klar antizipierten Diagnose vor dem RHK unterstreicht.

Die Weltkonferenz für PH empfiehlt, den positiven Effekt der CCB auf die Hämodynamik zumindest nach einem Jahr zu überprüfen (klinisch gutes Ansprechen vorausgesetzt) [2]. Es gibt Hinweise, dass die Reaktion im Vasoreagibilitätstest selbst bei IPAH-Patienten, die nicht nach den Definitionskriterien als reagibel eingestuft werden, prognostische Bedeutung hat [137].

### Stufenoxymetrie

Zur Erfassung eines Links-Rechts-Shunts als mögliche Ursache einer PH ist die Durchführung einer Stufenoxymetrie in Höhe von oberer Hohlvene, RA, RV und der Pulmonalarterie obligat [1, 26]. Für eine vollständige Shuntberechnung wird zudem die Sättigung des Blutes im Bereich der unteren Hohlvene benö-

tigt, die bei Untersuchung über die Armvene jedoch manchmal schwer zu erreichen ist.

### Prä- oder postkapilläre PH – Bedeutung der PAWP-Bestimmung

Ein PAWP  $> 15$  mmHg charakterisiert eine PH bei Linksherzerkrankung (Gruppe 2 nach Nizza, vgl. ► **Tab. 1**). Der enddiastolisch gemessene PAWP reflektiert am besten den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP).

Die Empfehlung der PH-Weltkonferenz hat der Durchführung der RHK-Untersuchung in Bezug auf die Abgrenzung einer prä- und postkapillären PH und der Bewertung des PAWP im Grenzbereich große Beachtung geschenkt. Dies drückt sich schon in der Empfehlung aus, bereits vor Durchführung des RHK über die Erfassung sog. linkskardialer Risikoerkrankungen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer postkapillären PH und damit einer PH infolge einer Linksherzerkrankung zu antizipieren. Je nach Erwartung einerseits und ermittelten Messwerten in der Untersuchung andererseits, wird dann über eine Erweiterung, z. B. mit Volumengabe oder Belastung, entschieden [131]. Es wird empfohlen, zunächst den klinischen Phänotyp einzuschätzen, die Vortestwahrscheinlichkeit einer Linksherzerkrankung abzuschätzen und dann eine hämodynamische Charakterisierung vorzunehmen.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Linksherzerkrankung soll anhand folgender Einflussfaktoren abgeschätzt werden:

- Alter
- Übergewicht
- Arterielle Hypertonie (inkl. Krankheitsdauer)
- Diabetes, Glukoseintoleranz
- vorausgegangene koronare Revaskularisation
- Vorhofflimmern (inkl. Krankheitsdauer)
- strukturelle Linksherzerkrankung
- LA/RA  $> 1$  (Echokardiografie/MRT)
- Linksschenkelblock/Linksherzhypertrophie
- linksatriale Dilatation,  $E/E' \leq 13$
- periodische Atmung
- Atemeffizienzstörung (Spiroergometrie)

Je nach Vortestwahrscheinlichkeit einer linkskardialen Störung sollte – dann in Abhängigkeit von der Höhe des PAWP – eine zusätzliche Messung des LVEDP, eine Volumenbelastung oder eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden [27]. Bei PAWP  $> 15$  mmHg und hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer Linksherzerkrankung gilt eine postkapilläre PH als sicher, bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit könnte der PAWP überschätzt sein, und es sollte eine zusätzliche Messung des LVEDP erfolgen. Bei PAWP  $\leq 15$  mmHg und geringer Prättestwahrscheinlichkeit einer linksventrikulären Erkrankung ist eine präkapilläre PH anzunehmen. Bei intermediärer und hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer Linksherzerkrankung sollte bei einem PAWP von 13–15 mmHg eine Volumenbelastung („Fluid Challenge“) mit Infusion von 500 ml einer kristallinen Lösung über 5 min erfolgen. Ein Anstieg des PAWP auf über 18 mmHg gilt als pathologisch und möglicherweise Ausdruck einer postkapillären PH.

Sollte bei solchen Patienten eine gezielte PAH-Therapie erwogen werden, ist Vorsicht geboten [131].

Bei Unsicherheit über die korrekte Lage in PAWP-Position kann die Messung der Sättigung in der BGA helfen, die in Wedge-Position das Ergebnis arterialisierten Blutes anzeigen sollte [1]. Nach Empfehlung der Weltkonferenz für PH soll bei Patienten mit Sinusrhythmus der PAWP als mittlerer PAWP der a-Welle abgegriffen werden, bei Patienten mit Vorhofflimmern wird die Messung 130–160 msec nach Beginn des QRS-Komplexes empfohlen. Die Task Force der PH-Weltkonferenz, die sich dem Thema PH bei Linksherzerkrankungen angenommen hat und sehr auf die Differenzierung von prä- und postkapillärer PH fokussiert hat, empfiehlt, die Messung endexpiratorisch durchzuführen [131]. Die formulierte Empfehlung ist auch bez. der Durchführung detailliert, bringt aber im praktischen Alltag dennoch Unklarheiten mit sich. So ist das vorgeschlagene Verfahren zur Ermittlung des PAWP nicht unbedingt geeignet für Patienten mit Lungenerkrankungen. Da es bei Patienten mit Lungenerkrankungen zu erheblichen atemabhängigen thorakalen Druckschwankungen kommen kann und eine Lungenüberblähung mit einem Anstieg des intrathorakalen Druckes einhergeht [133], weicht die Empfehlung zur Messung der Druckwerte bei diesen Patienten von der o.g. Empfehlung ab. Für Patienten mit Lungenerkrankungen wird empfohlen, alle Druckmessungen ohne Anhalten des Atems als Mittelwert über einige Atemzyklen abzugreifen [34].

Für das Vorliegen einer postkapillären PH spricht auch eine hohe v-Welle der PAWP-Kurve. Sie kann Ausdruck einer hämodynamisch bedeutsamen Mitralklappeninsuffizienz sein, erhöhte v-Wellen finden sich jedoch auch bei geringergradiger Mitralklappeninsuffizienz bei einer Compliancestörung von linkem Vorhof und Ventrikel und erhöhtem LVEDP. Ein klarer Grenzwert für den PAWP zur Abgrenzung einer postkapillären PH unter physikalischer Belastung ist bisher nicht klar definiert. Erschwert ist dies durch die Änderung in Relation zur Entwicklung des HZV sowie durch die Altersabhängigkeit [18, 24].

## Bestimmung des Herzzeitvolumens

Zur Bestimmung des HZV wird die Anwendung der Thermodilutionsmethode empfohlen [1], welche auch beim Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz hinreichend genau ist [138]. Die Bestimmung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip würde die gleichzeitige Messung der Sauerstoffaufnahme (zur direkten Bestimmung nach Fick) voraussetzen, da die indirekte Bestimmung anhand tabellarisch geschätzter Sauerstoffaufnahmewerte aufgrund ihrer teils erheblichen Abweichungen von der direkten Messung als ungeeignet gilt [1, 139].

## Stellenwert des RHK im Rahmen der PH-Diagnostik

Grundsätzlich wird im Rahmen der Diagnostik empfohlen, Symptome, Befunde und sekundäre Zeichen, die auf eine PH hinweisen könnten, wahrzunehmen und bei Verdacht auf eine solche Erkrankung zunächst eine Echokardiografie als nicht-invasive Untersuchung durchzuführen [1, 26, 27] (► **Abb. 1**). Da die PAH nach wie vor nicht heilbar ist und das Therapiekonzept u. a. auf einer Progressionshemmung der Erkrankung beruht, besteht starkes Interesse daran, die Erkrankung früh im Verlauf

zu erkennen. Bedeutsam ist, dass sowohl bei vorselektierten Patienten mit klinischem Verdacht auf PH, bei CTEPH als auch bei Patienten mit Sklerodermie die Diagnose einer PH einer Echokardiografie in 10–41 % entgehen kann [7, 49, 140]. Daher kann bei starkem klinischem Verdacht ein RHK auch niederschwellig bei nicht eindeutig pathologischer Echokardiografie insbesondere dann erwogen werden, wenn zusätzliche Hinweise auf eine pulmonalvaskuläre Erkrankung z. B. aus der Spiroergometrie oder speziellen Screeningprogrammen (DETECT-Algorithmus bei Sklerodermie) vorliegen [7, 8, 49]. Bedeutsam ist zudem, dass die bisherige Empfehlung zur Bewertung der Echokardiografie im Hinblick auf eine davon abgeleitete Indikation zum RHK aus der Zeit vor Änderung der PH-Definition (► **Tab. 1**) stammt. Es darf angesichts der bereits aktuell eingeschränkten Sensitivität der Echokardiografie bezweifelt werden, dass die bisher verwendeten Grenzwerte geeignet sind, um Patienten mit einem mPAP ab 21 mmHg zu erkennen.

Da die CTED definitionsgemäß nicht mit einer PH unter Ruhebedingungen einhergeht [19], würde sie der Echokardiografie entgehen. Zur Diagnose einer CTED sind szintigrafisch nachweisbare Perfusionsausfälle in der Bildgebung und eine funktionelle Einschränkung obligat. Da jedoch viele dieser Patienten unter Belastung einen inadäquaten Anstieg des mPAP verzeichnen, erscheint die Durchführung eines Belastungs-RHK in diesen Fällen sinnvoll [20, 50, 141].

Da Hämodynamik und gemischt-venöse Sättigung prognostisch relevant sind, können repetitive RHK-Untersuchungen bei gestellter Diagnose unter Therapie im Verlauf, z. B. bei Verdacht auf Progress oder zur Überprüfung der Therapieziele, sinnvoll sein [104]. Wie bereits erwähnt, ist eine Überprüfung bei initial erhaltener Vasoreagibilität nach spätestens einem Jahr indiziert. Auch bei initial unsicherer Diagnose kann ein im Verlauf wiederholter RHK sinnvoll sein, z. B. nach Einleitung einer gezielten PAH-Medikation bei Patienten mit zusätzlichen Zeichen einer Linksherzerkrankung [27, 131].

## Interessenkonflikt

T. J. Lange erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit von Acceleron Pharma, Actelion, BMS, Janssen-Cilag, MSD und OMT GmbH.

R. Ewert erhielt Forschungsunterstützung von OMT, Boehringer Ingelheim, Janssen. Er hat bezahlte wissenschaftliche Vorträge für Actelion, Janssen, OMT, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer Vital und GSK gehalten. Teilnahme an bezahlten Advisory Boards für Actelion, OMT, GS werden angegeben.

M. Halank erhielt Honorar für Fortbildungsveranstaltungen und für Beratungen, Kostenübernahme für Kongressreisen/Unterkunft und für Tagungsspesen von Acceleron, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, GSK, MSD, Novartis und OMT.

H. Klose erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit von Actelion, Janssen-Cilag, MSD und OMT GmbH, GSK, Novartis, AstraZeneca, Chiesi, Berlin Chemie.

H. Leuchte erhielt innerhalb der letzten 5 Jahre Honorar für Vorträge und Beratungen sowie Sponsoring von Vortragsveranstaltungen von Actelion, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis und OMT.

F. J. Meyer erhielt Referentenhonorare von Actelion.

H.-J. Seyfarth erhielt Honorare von Actelion für Vorträge und Berater-tätigkeit sowie von GSK und Bayer für Vorträge.

D. Skowasch erhielt Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von Actelion/Janssen-Cilag.  
 H. Wilkens erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Actelion, Janssen-Cilag, Bayer, Biotest, Boehringer-Ingelheim, GSK, MSD, Pfizer und Roche.  
 M. Held erhielt Honorare für Vorträge, Beratung und Reisekostenunterstützung zu Veranstaltungen von Actelion, Bayer Healthcare, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, United Therapeutics.  
 Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975
- [2] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53. doi:10.1183/13993003.01913-2018
- [3] Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 01): S55–S66
- [4] Douschan P, Kovacs G, Avian A et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516. doi:10.1164/rccm.201706-12150C
- [5] Maron BA, Hess E, Maddox TM et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016; 133: 1240–1248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
- [6] Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD et al. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009729. doi:10.1161/JAHA.118.009729
- [7] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349
- [8] Hoffmann-Vold A-M, Fretheim H, Midtvedt Ø et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatol Oxf Engl* 2018; 57: 480–487. doi:10.1093/rheumatology/kex435
- [9] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart Br Card Soc* 2017; 103: 10774–782. doi:10.1136/heartjnl-2016-309981
- [10] Lau EMT, Vanderpool RR, Choudhary P et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of pressure-flow relationships of the pulmonary circulation. *Chest* 2014; 146: 959–966. doi:10.1378/chest.13-2300
- [11] Grünig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747–1757. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800938
- [12] Argiento P, Chesler N, Mulè M et al. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273–1278. doi:10.1183/09031936.00076009
- [13] Argiento P, Vanderpool RR, Mulè M et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest* 2012; 142: 1158–1165. doi:10.1378/chest.12-0071
- [14] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–50
- [15] Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD et al. Impact of the New Pulmonary Hypertension Definition on Heart Transplant Outcomes: Expanding the Hemodynamic Risk Profile. *Chest* 2019. doi:10.1016/j.chest.2019.07.028
- [16] Caravita S, Dewachter C, Soranna D et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51. doi:10.1183/13993003.02427-2017
- [17] Xanthouli P, Jordan S, Milde N et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216476
- [18] 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
- [19] Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53. doi:10.1183/13993003.01915-2018
- [20] Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645
- [21] Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329
- [22] Jaafar S, Visovatti S, Young A et al. Impact of the revised haemodynamic definition on the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2019; 54. doi:10.1183/13993003.00586-2019
- [23] Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 405–475. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032
- [24] Kovacs G, Herve P, Barbera JA et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.00578-2017
- [25] Ho JE, Zern EK, Lau ES et al. Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.048
- [26] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 11–19. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.083
- [27] Frost A, Badesch D, Gibbs JSR et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53. doi:10.1183/13993003.01904-2018
- [28] Brown LM, Chen H, Halpern S et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011; 140: 19–26
- [29] Kovacs G, Avian A, Foris V et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS One* 2016; 11: e0168706. doi:10.1371/journal.pone.0168706
- [30] Olsson KM, Nickel NP, Tongers J et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*; 2012. http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727973
- [31] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223

- [32] Milne ENC. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2012; 32: 1085–1087. doi:10.1148/rg.324125021
- [33] Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476
- [34] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53. doi:10.1183/13993003.01914-2018
- [35] Trip P, Nossent EJ, de Man FS et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42: 1575–1585. doi:10.1183/09031936.00184412
- [36] Mecoli CA, Shah AA, Boin F et al. Vascular complications in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2429–2437. doi:10.1007/s10067-018-4148-5
- [37] Rose L, Prins KW, Archer SL et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2019; 38: 145–155. doi:10.1016/j.healun.2018.09.011
- [38] Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 944–950. doi:10.1183/09031936.00134506 [Epub 2007 Feb 14. PMID: 17301100]
- [39] Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019894531. doi:10.1177/2045894019894531
- [40] Olsson KM, Sommer L, Fuge J et al. Capillary pCO<sub>2</sub> helps distinguishing idiopathic pulmonary arterial hypertension from pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Respir Res* 2015; 16: 34. doi:10.1186/s12931-015-0194-6
- [41] Held M, Walthelm J, Baron S et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156–165
- [42] Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47–55. doi:10.1378/chest.11-3124
- [43] Ulrich S, Hasler ED, Saxer S et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 1159–1168. doi:10.1093/eurheartj/ehx099
- [44] Ulrich S, Saxer S, Hasler ED et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019; 54. doi:10.1183/13993003.002762019
- [45] Thakkar V, Stevens W, Prior D et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R193. doi:10.1186/ar4383
- [46] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–750
- [47] Boucly A, Weatherald J, Savale L et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.00889-2017
- [48] Lange TJ, Baumgartner S, Arzt M et al. Qualitative echocardiography parameters for prediction of pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2013; 5–12. doi:10.1111/ijcp.12068
- [49] Held M, Grün M, Holl R et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2014; 87: 379–387. doi:10.1159/000358565
- [50] Held M, Kolb P, Grün M et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2016; 91: 503–509. doi:10.1159/000447247
- [51] Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001584. doi:10.1161/JAHA.114.001584
- [52] Lange TJ, Dornia C, Stiefel J et al. Increased pulmonary artery diameter on chest computed tomography can predict borderline pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 363–368. doi:10.4103/2045-8932.113175
- [53] 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
- [54] 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. doi:10.1378/chest.113.5.1250
- [55] 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. doi:10.1007/s00330-013-3067-8
- [56] Pienn M, Kovacs G, Tscherner M et al. Determination of cardiac output with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1871–1878. doi:10.1007/s10554-013-0279-6
- [57] Aviram G, Rozenbaum Z, Ziv-Baran T et al. Identification of Pulmonary Hypertension Caused by Left-Sided Heart Disease (World Health Organization Group 2) Based on Cardiac Chamber Volumes Derived From Chest CT Imaging. *Chest* 2017; 152: 792–799. doi:10.1016/j.chest.2017.04.184
- [58] Masy M, Giordano J, Petyt G et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018; 28: 5100–5110. doi:10.1007/s00330-018-5467-2
- [59] Ogo T, Fukuda T, Tsuji A et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol* 2017; 89: 270–276. doi:10.1016/j.ejrad.2016.12.013
- [60] Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N et al. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016; 34: 423–431. doi:10.1007/s11604-016-0538-2
- [61] Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 69–78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
- [62] Ali N, Loughborough WW, Rodrigues JCL et al. Computed tomographic and clinical features of pulmonary veno-occlusive disease: raising the radiologist's awareness. *Clin Radiol* 2019; 74: 655–662. doi:10.1016/j.crad.2019.04.023
- [63] Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest* 2019; 156: 211–227. doi:10.1016/j.chest.2019.04.003
- [64] Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K et al. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2017; 55: 300–307. doi:10.1016/j.resinv.2017.07.003

- [65] Galiè N, Saia F, Palazzini M et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2808–2817. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.597
- [66] Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070–1077. doi:10.1378/chest.12-0407
- [67] Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684
- [68] Derlin T, Kelting C, Hueper K et al. Quantitation of Perfused Lung Volume Using Hybrid SPECT/CT Allows Refining the Assessment of Lung Perfusion and Estimating Disease Extent in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Nucl Med* 2018; 43: e170–e177. doi:10.1097/RLU.0000000000002085
- [69] Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C et al. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 53–63. doi:10.1007/s00270-015-1090-7
- [70] Alduraibi A, Fathala A. Normal ventilation/perfusion lung scan in patients with extensive chronic thromboembolism pulmonary hypertension: A case report. *Radiol Case Rep* 2019; 14: 510–513. doi:10.1016/j.radcr.2019.01.022
- [71] Bajc M, Schümichen C, Grüning T et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2429–2451. doi:10.1007/s00259-019-04450-0
- [72] Chan K, Ioannidis S, Coghlan JG et al. Pulmonary Arterial Hypertension With Abnormal V/Q Single-Photon Emission Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1487–1493. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.026
- [73] Lahm T, Douglas IS, Archer SL et al. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e15–e43. doi:10.1164/rccm.201806-1160ST
- [74] Jose A, Kher A, O'Donnell RE et al. Cardiac magnetic resonance imaging as a prognostic biomarker in treatment-naïve pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2020; 123: 108784. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108784
- [75] Lewis RA, Johns CS, Cogliano M et al. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 458–468. doi:10.1164/rccm.201909-1771OC
- [76] 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. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203020
- [77] Johns CS, Swift AJ, Rajaram S et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2017; 46: 1693–1697. doi:10.1002/jmri.25714
- [78] Maschke SK, Winther HMB, Meine T et al. Evaluation of a newly developed 2D parametric parenchymal blood flow technique with an automated vessel suppression algorithm in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension undergoing balloon pulmonary angioplasty. *Clin Radiol* 2019; 74: 437–444. doi:10.1016/j.crad.2018.12.023
- [79] Meyer FJ, Borst MM, Buschmann H-C et al. Exercise Testing in Respiratory Medicine - DGP Recommendations. *Pneumol Stuttg Ger* 2018; 72: 687–731. doi:10.1055/a-0637-8593
- [80] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- [81] Lee W-TN, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 1294–1301. doi:10.1183/09031936.00155009
- [82] Lange TJ, Keller A, Arzt M et al. Six-minute walk distance target in elderly patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension - consideration of predicted values. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 543–550. doi:10.1111/ijcp.12351
- [83] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492
- [84] Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2018; 107: 460–470. doi:10.1007/s00392-018-1207-5
- [85] Farber HW, Miller DP, McGoon MD et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2015; 34: 362–368. doi:10.1016/j.healun.2014.08.020
- [86] Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- [87] Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2013; 22: 487–494. doi:10.1183/09059180.00006213
- [88] Farina S, Correale M, Bruno N et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2018; 27. doi:10.1183/16000617.0134-2017
- [89] Radtke T, Vogiatzis I, Urquhart DS et al. Standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases: summary of key findings from the ERS task force. *Eur Respir J* 2019; 54. doi:10.1183/13993003.01441-2019
- [90] Theodore J, Robin ED, Morris AJ et al. Augmented ventilatory response to exercise in pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89: 39–44. doi:10.1378/chest.89.1.39
- [91] Reybrouck T, Mertens L, Schulze-Neick I et al. Ventilatory inefficiency for carbon dioxide during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Clin Physiol Oxf Engl* 1998; 18: 337–344. doi:10.1046/j.1365-2281.1998.00109.x
- [92] Ting H, Sun XG, Chuang ML et al. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 824–832. doi:10.1378/chest.119.3.824
- [93] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435
- [94] Wensel R, Opitz CF, Ewert R et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388–2392. doi:10.1161/01.cir.101.20.2388
- [95] Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999; 116: 914–920. doi:10.1378/chest.116.4.914
- [96] Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47: 429–460. doi:10.1183/13993003.00745-2015

- [97] Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 125–130. doi:10.1183/09031936.04.00095804
- [98] Boucly A, Morélot-Panzini C, Garcia G et al. Intensity and quality of exertional dyspnoea in patients with stable pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 55. doi:10.1183/13993003.02108-2018
- [99] Richter MJ, Tiede H, Morty RE et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2014; 88: 24–30. doi:10.1159/000360481
- [100] Deboeck G, Niset G, Lamotte M et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747–751. doi:10.1183/09031936.04.00111904
- [101] Chen Y-J, Tu H-P, Lee C-L et al. Comprehensive Exercise Capacity and Quality of Life Assessments Predict Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2019; 35: 55–64. doi:10.6515/ACS.201901\_35(1).20180608A
- [102] Wensel R, Francis DP, Meyer FJ et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1193–1198
- [103] Arena R, Lavie CJ, Milani RV et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2010; 29: 159–173. doi:10.1016/j.healun.2009.09.003
- [104] Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.084
- [105] Badagliacca R, Papa S, Poscia R et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2019; 38: 306–314. doi:10.1016/j.healun.2018.11.015
- [106] Peacock A, Naeije R, Galié N et al. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947–953. doi:10.1183/09031936.04.00122204
- [107] Mainguy V, Malenfant S, Neyron A-S et al. Repeatability and responsiveness of exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 425–434. doi:10.1183/09031936.00107012
- [108] Hansen JE, Sun X-G, Yasunobu Y et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 816–824. doi:10.1378/chest.126.3.816
- [109] Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–126. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.129
- [110] Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun X-G et al. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637–1646. doi:10.1378/chest.127.5.1637
- [111] Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293. doi:10.1371/journal.pone.0014293
- [112] Jiang R, Liu H, Pudasaini B et al. Characteristics of cardiopulmonary exercise testing of patients with borderline mean pulmonary artery pressure. *Clin Respir J* 2019; 13: 148–158. doi:10.1111/crj.12996
- [113] Santaniello A, Casella R, Vicenzi M et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2019. doi:10.1093/rheumatology/kez473
- [114] Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174. doi:10.1378/chest.11-2798
- [115] Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J* 2012; 39: 119–124. doi:10.1183/09031936.00109710
- [116] Weatherald J, Farina S, Bruno N et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (Suppl. 01): S84–S92. doi:10.1513/AnnalsATS.201610-788FR
- [117] Yang HS, Mookadam F, Warsame TA et al. Evaluation of right ventricular global and regional function during stress echocardiography using novel velocity vector imaging. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 2010; 11: 157–164. doi:10.1093/ejehocardiogr/jep190
- [118] Lopes LR, Loureiro MJ, Miranda R et al. The usefulness of contrast during exercise echocardiography for the assessment of systolic pulmonary pressure. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 51. doi:10.1186/1476-7120-6-51
- [119] Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1–14. doi:10.1016/j.jecho.2012.10.009
- [120] Liu B-Y, Wu W-C, Zeng Q-X et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography assessed right ventricular function and exercise capacity in pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35: 1499–1508. doi:10.1007/s10554-019-01605-w
- [121] El-Yafawi R, Rancourt D, Hacopian M et al. Pulmonary hypertension subjects exhibit right ventricular transient exertional dilation during supine exercise stress echocardiography. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019851904. doi:10.1177/2045894019851904
- [122] Caravita S, Yerly P, Baratto C et al. Noninvasive versus invasive pressure-flow relationship of the pulmonary circulation: bias and error. *Eur Respir J* 2019; 54. doi:10.1183/13993003.00881-2019
- [123] Grünig E, Tiede H, Enyimayew EO et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013; 128: 2005–2015. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573
- [124] Korff S, Enders-Gier P, Uhlmann L et al. Systolic pulmonary artery pressure assessed during routine exercise Doppler echocardiography: insights of a real-world setting in patients with elevated pulmonary pressures. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 1215–1225. doi:10.1007/s10554-018-1340-2
- [125] Fischer L, Benjamin N, Blank N et al. Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension - a cross-sectional study. *Respir Res* 2018; 19: 216. doi:10.1186/s12931-018-0913-x
- [126] Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV et al. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2018; 39: 2825–2835. doi:10.1093/eurheartj/ehy331
- [127] Suzuki K, Hirano Y, Yamada H et al. Practical guidance for the implementation of stress echocardiography. *J Echocardiogr* 2018; 16: 105–129. doi:10.1007/s12574-018-0382-8
- [128] Nanayakkara S, Kaye DM, Marwick TH. Resting and Exercise Doppler Hemodynamics: How and Why? *Heart Fail Clin* 2019; 15: 229–239. doi:10.1016/j.hfc.2018.12.003
- [129] Ferrara F, Zhou X, Gargani L et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 22. doi:10.1007/s11886-019-1109-9
- [130] Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552
- [131] Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53. doi:10.1183/13993003.01897-2018
- [132] Kovacs G, Avian A, Olschewski A et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–1594

- [133] 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. doi:10.1164/rccm.201402-0269PP
- [134] Jing Z-C, Jiang X, Han Z-Y et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354–1360
- [135] Opitz CF, Rubin LJ. Acute vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension: must we take NO for the answer? *Eur Respir J* 2009; 33: 1247–1249. doi:10.1183/09031936.00033809
- [136] Montani D, Savale L, Natali D et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907
- [137] Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA et al. Residual pulmonary vasodilative reserve predicts outcome in idiopathic pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc* 2015; 101: 972–976. doi:10.1136/heartjnl-2015-307529
- [138] Hoepfer MM, Maier R, Tongers J et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535–541
- [139] Narang N, Thibodeau JT, Levine BD et al. Inaccuracy of estimated resting oxygen uptake in the clinical setting. *Circulation* 2014; 129: 203–210. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003334
- [140] Held M, Linke M, Jany B. Echocardiography and right heart catheterization in pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2014; 139: 1511–1517. doi:10.1055/s-0034-1370161
- [141] McCabe C, Deboeck G, Harvey I et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132: 659–665. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.032