

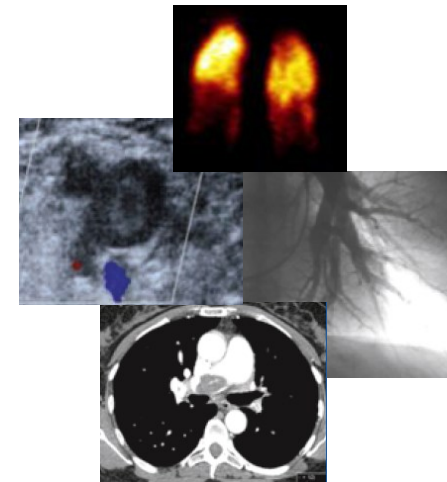
Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie

M. Held

*Zentrum für Lungenhochdruck
und pulmonale Gefäßkrankheiten*

Missionsärztliche Klinik

Würzburg



Der Fall



Patient

Männlich, 43 Jahre

EV 9/2012:

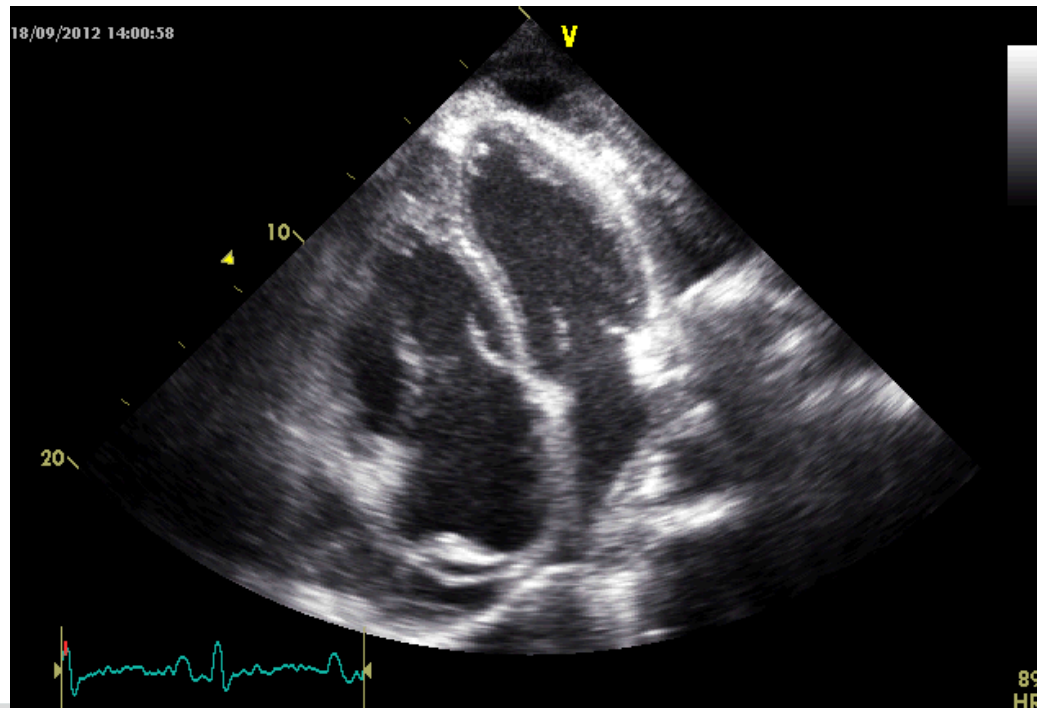
Zunehmende Dyspnoe.

Zuverlegung mit V.a. PAH

Vordiagnose:

M. Castleman, Z.n. 6 x R-CHOP, Z.n. 6 x Tocilizumab

PH seit 4 Jahren beschrieben, keine Therapie.



Der Fall

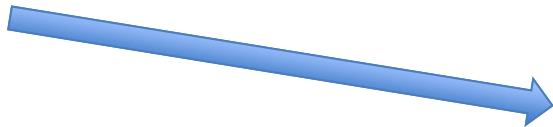
Frage 2 : M. Castleman und PH ?

– PAH



Oder

PH?



1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische PAH
1.2 Hereditäre PAH
1.2.1. BMPR2-Mutationen
1.2.2. ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3 Unbekannte Mutationen
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1. Bindegeweberkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVO) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Valvuläre Erkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Fehlentwicklungen
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse
BMPR-2 = bone morphogenetic protein receptor-2;
ALK-1 = activin receptor-like Kinase 1 gene



Frage 2 : M. Castelman und PH – PAH oder PH?

- hohe Il 6-Spiegel -> Angiogenese
- hohe VEGF-Spiegel - > Angiogenese
- HHV 8 – vasculotrop + -> „viral homologue“-Il6“-> Induktion von VEGF
- HHV8-AG und HHV8-Gensequenzen in plexiformen Läsionen
- HIV

Montani, Humbert et al. Eur Respir J 2005

Die Klippen der PH-Diagnostik

Frühdiagnostik/Screening:

- Detektion/Festlegung

DD: PAH/CTEPH

- Gefäßbeurteilung

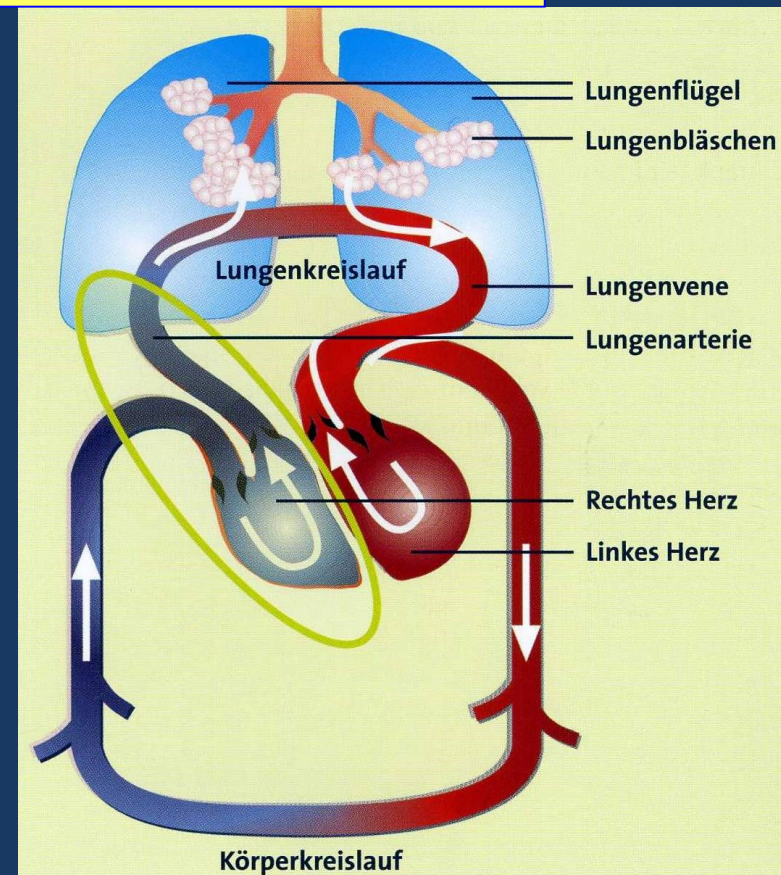
DD: PAH/PH II, PH III

- Wertung von Komorbiditäten/
Begleitbefunden

Adipöse Patienten

- 1 Pulmonal arterielle Hypertonie
- 2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
- 3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen
- 4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 5 Pulmonale Hypertonie bei anderen Erkrankungen

Was ist PH ?



Definition und Klassifikation

Definition Pulmonale Hypertonie

- weiterhin über pulmonal-arteriellen Mitteldruck
- weiterhin nicht über PVR

$$\text{PH} = \text{mPAP} \geq 25 \text{ mm Hg}$$

Prä- oder postcapilläre PH

$$\text{PAWP} \leq 15 \text{ mm Hg oder } > 15 \text{ mm Hg}$$

Charakterisierung einer PAH

- > PVR nützlich.

$$3 \text{ WU} \geq 240 \text{ dyn gefordert}$$

Borderline-PH

- > Risikomerkmal für Progression

$$\text{Borderline-PH: } 22\text{-}24 \text{ mm Hg}$$

Pulmonal arterielle Hypertonie

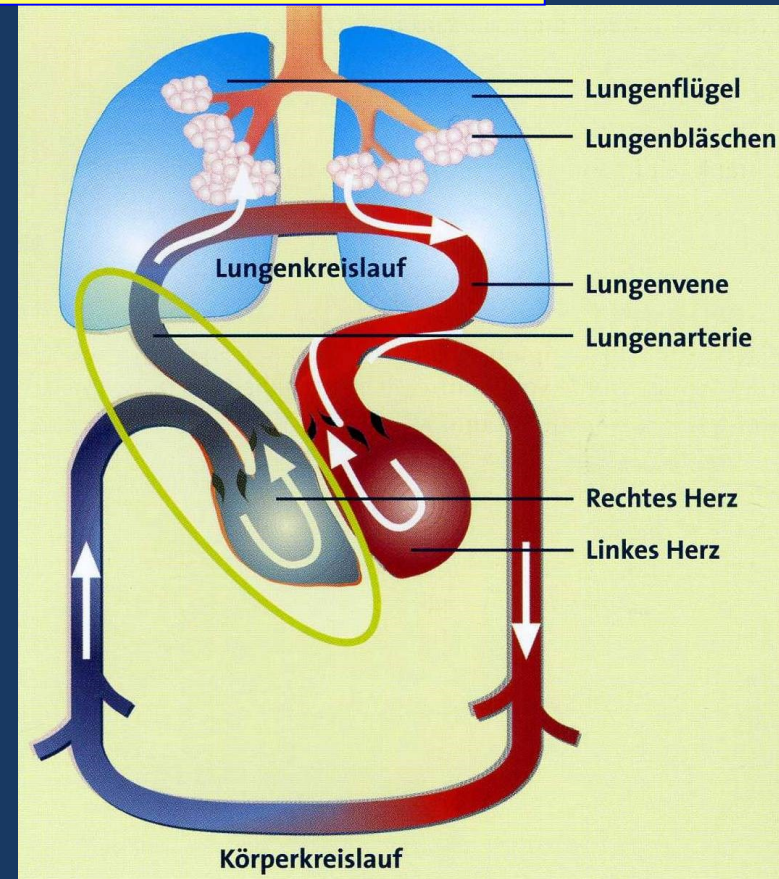
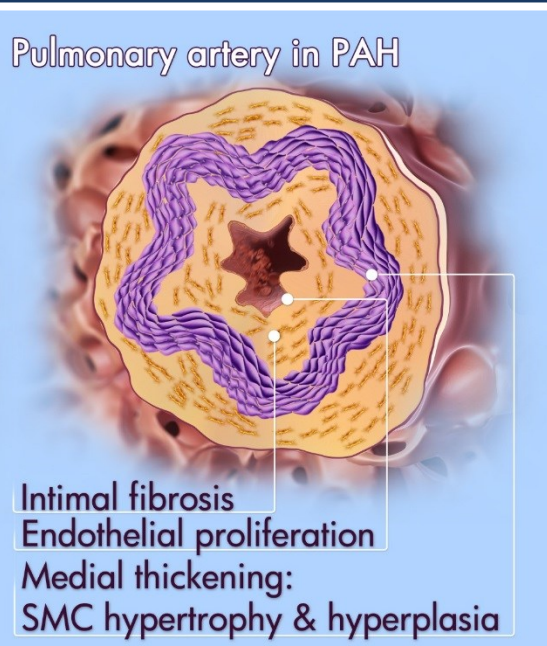
Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

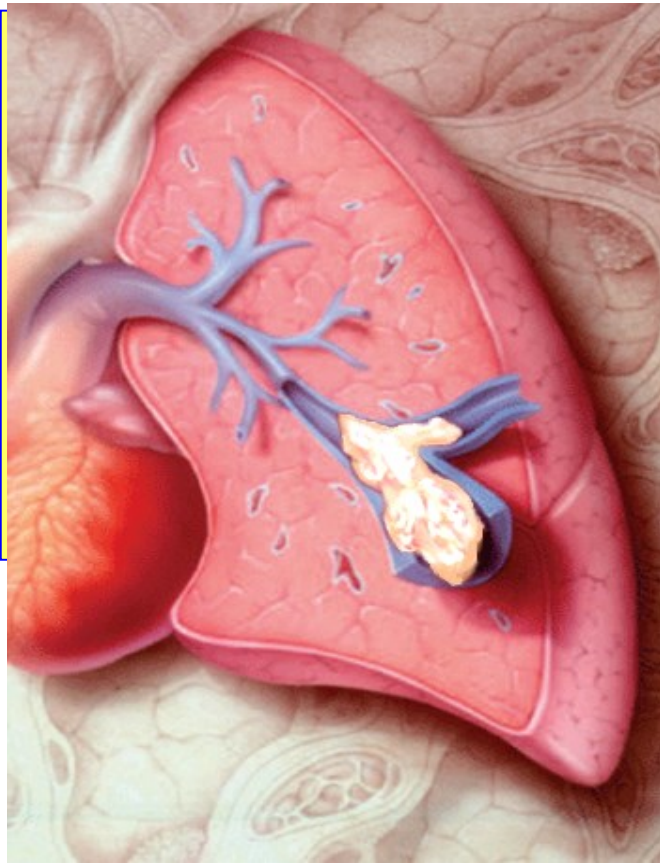
Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen

Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie bei anderen Erkrankungen

Was ist PAH ?





Hypertonie

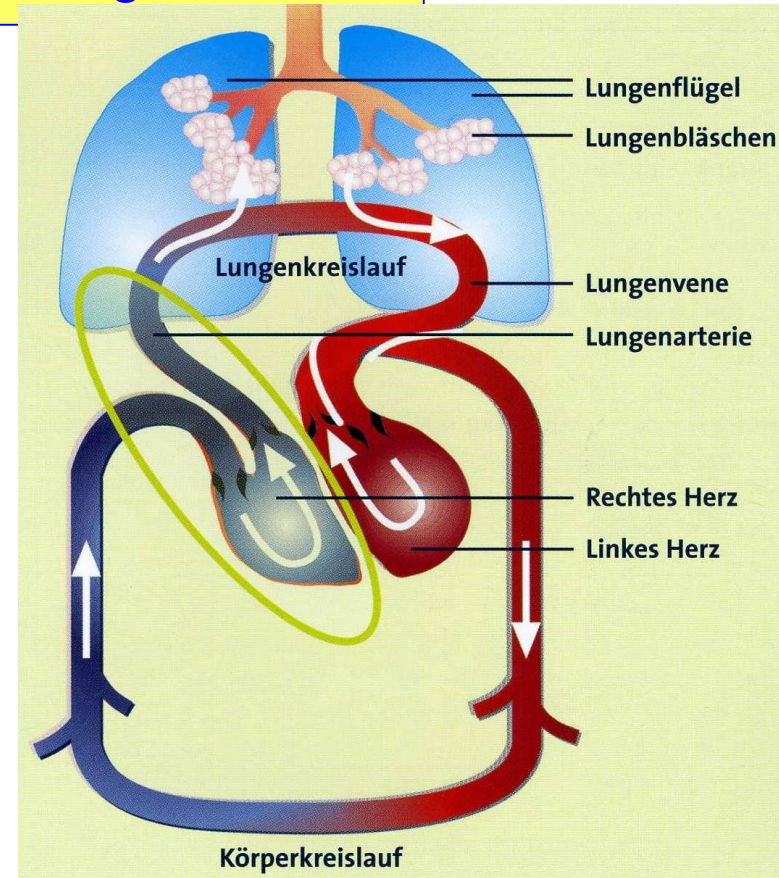
ie bei Linksherzerkrankungen

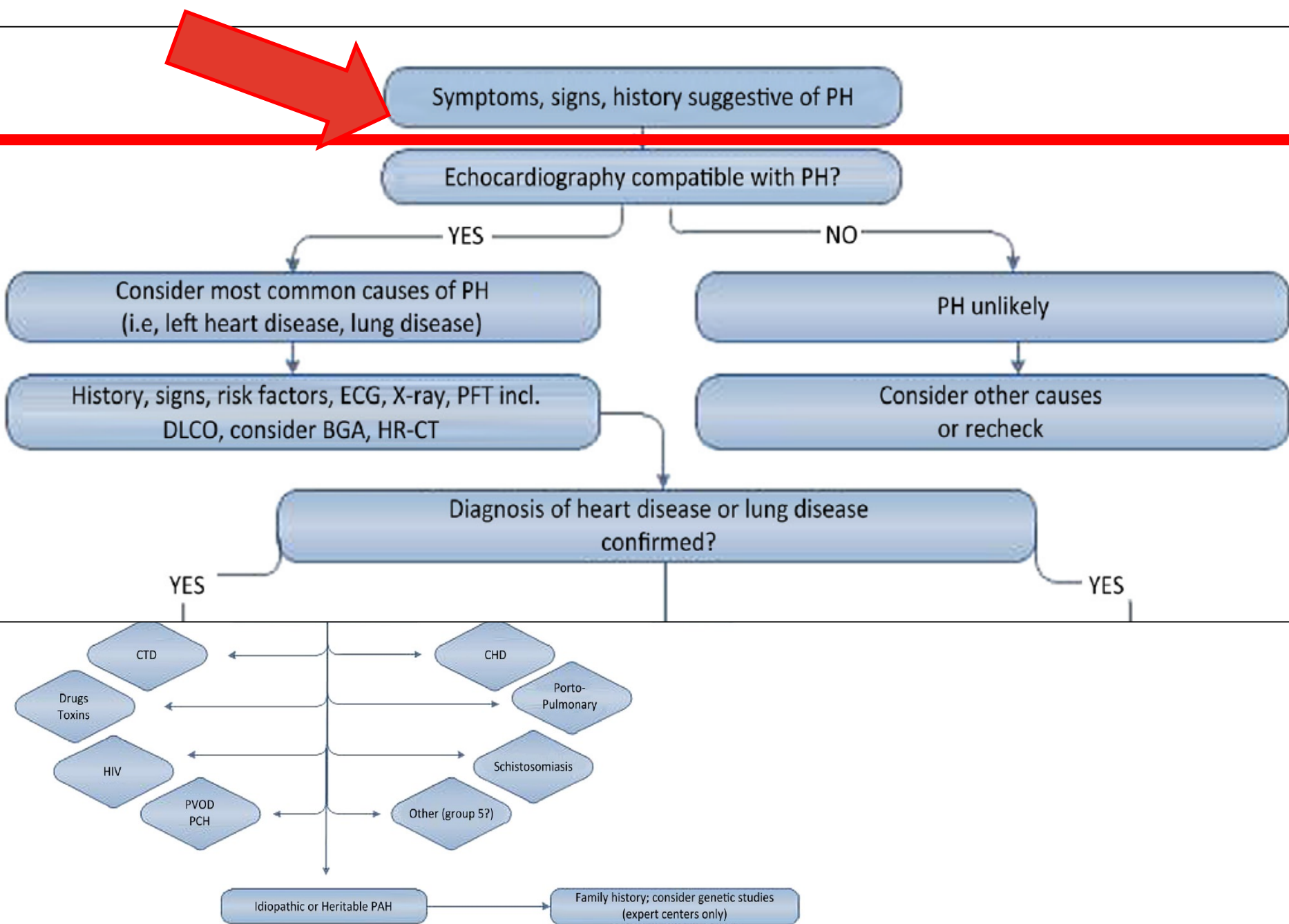
ie bei Lungenerkrankungen

Idiopathische pulmonale Hypertonie

ie bei anderen Erkrankungen

Was ist CTEPH ?

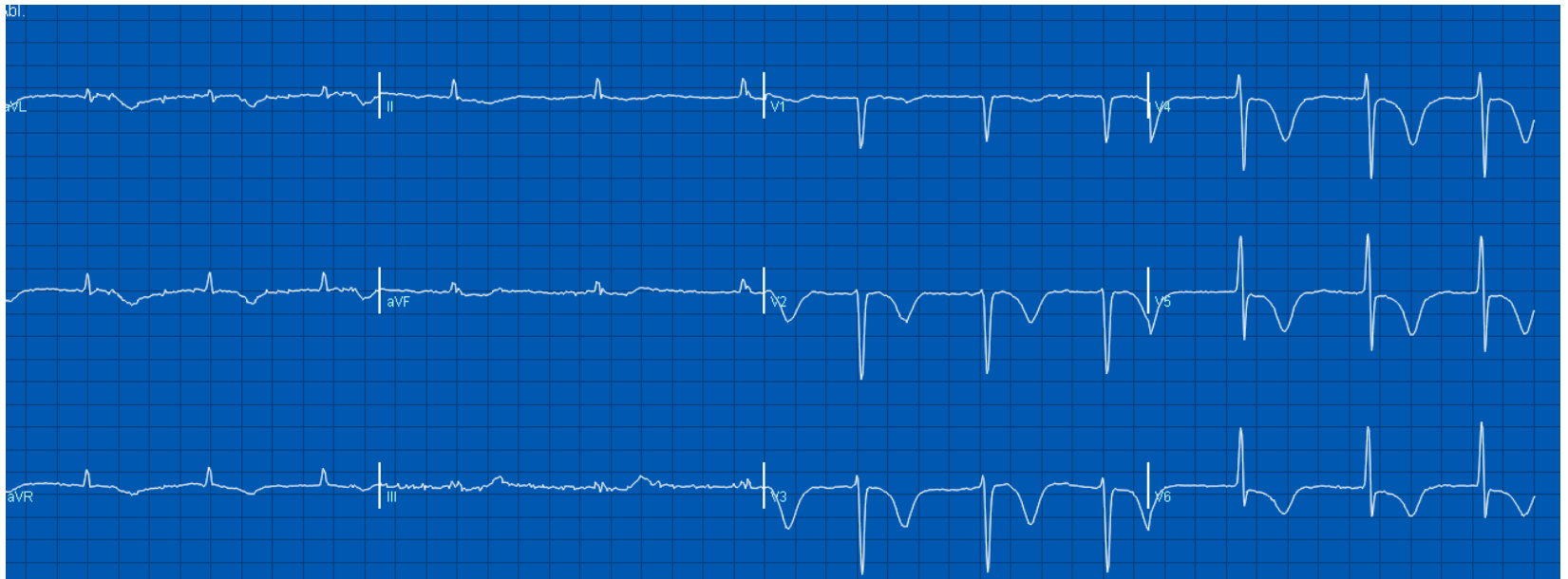




Wann denken Sie an PH ?

„Symptoms, signs and history.....“

- **Dyspnoe**
- **Fatigue**
- **Thorakaler Druck**
- **Schwindel, Synkopen**



Wann denken Sie an PAH oder CTEPH ?

Hinweise für das eventuelle Vorliegen von **PAH** oder **CTEPH** trotz Lungenerkrankung

PAH

Familienanamnese für PAH

M. Osler

HIV-Infektion

Kollagenose

Angeborener Herzfehler

Portale Hypertension

Einnahme von Appetitzüglern

Einnahme von Anagrelid

CTEPH

Zurückliegende Lungenembolie

Zurückliegende Thrombosen

Antiphospholipidsyndrom

Thrombophilie

Splenektomie

Ventriculoatrialer Shunt

Herzschrittmacher

Essentielle Thrombozytämie

Polycythämia vera

Z.n. Lungenembolie und Dyspnoe

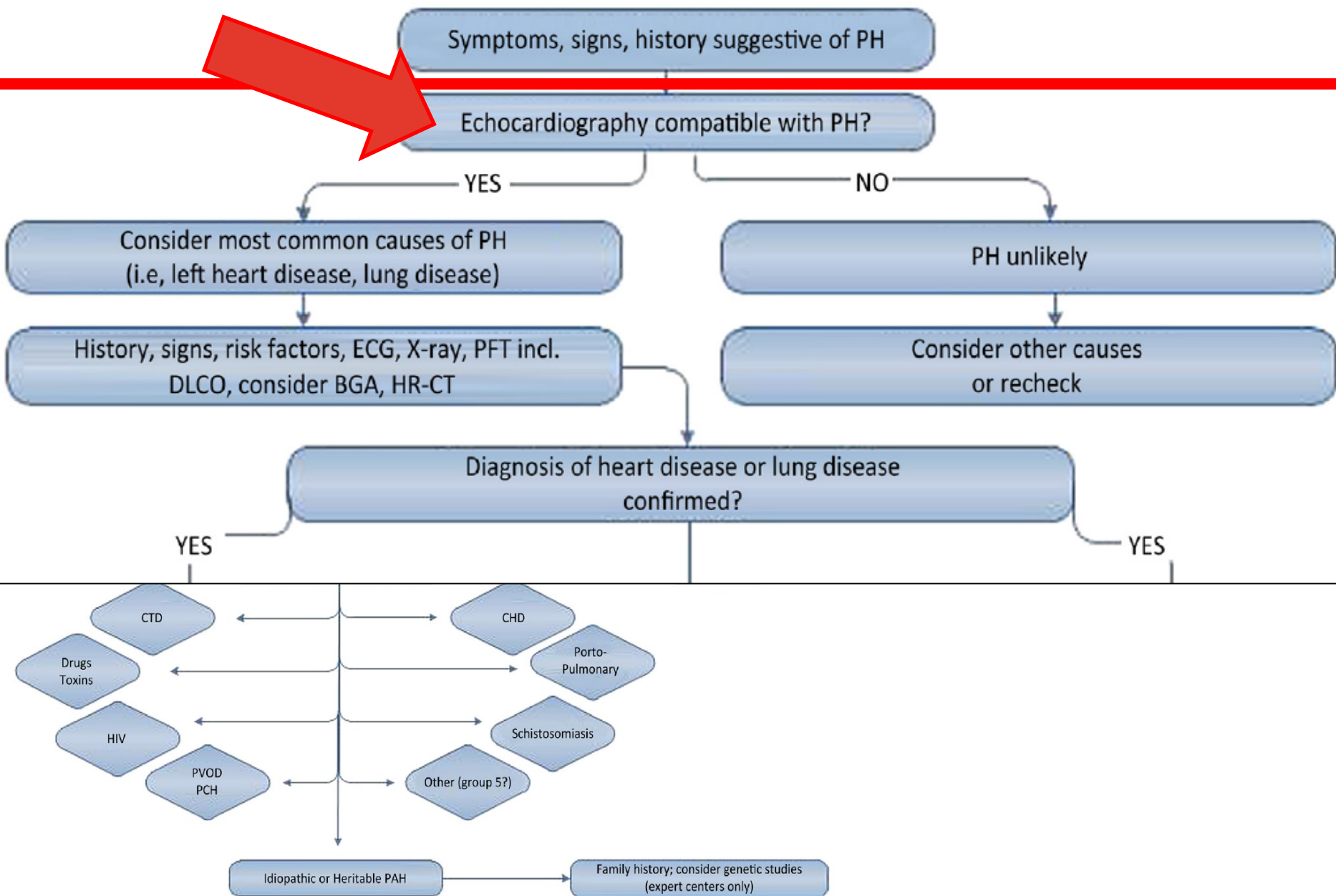
Wie sind Residualbefunde zu bewerten ?



„Restbefunde“ ?

Symptomatischer Patient: CTEPH-Abklärung !

Symptomatische Patient: Überwachung!



Echo bei pulmonaler Hypertonie

Typisches Bild bei schwerer PH

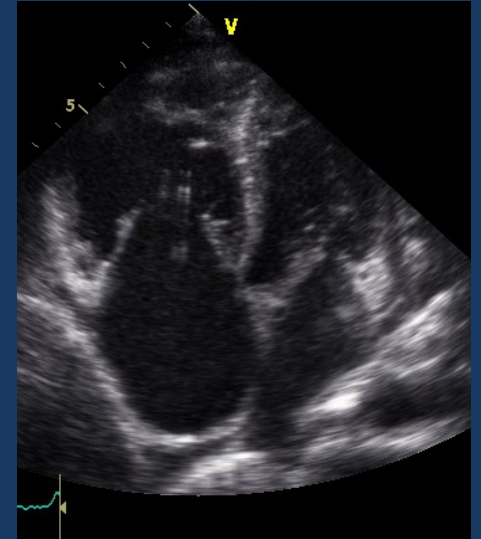
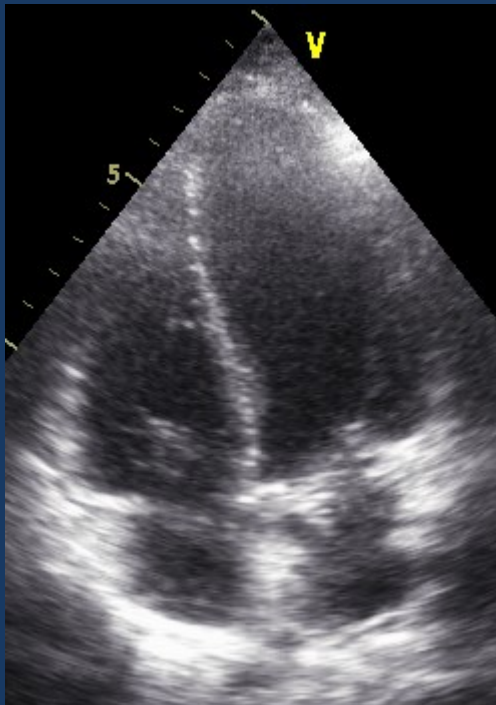
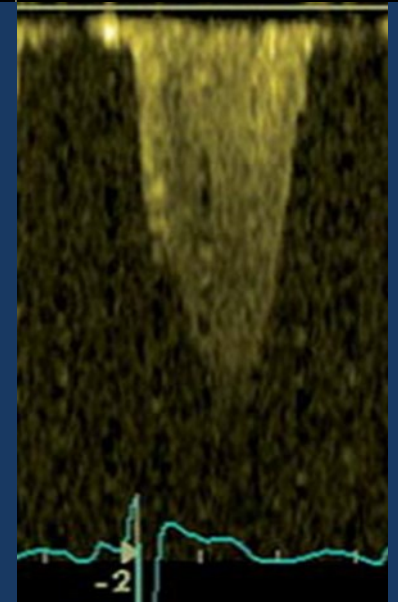
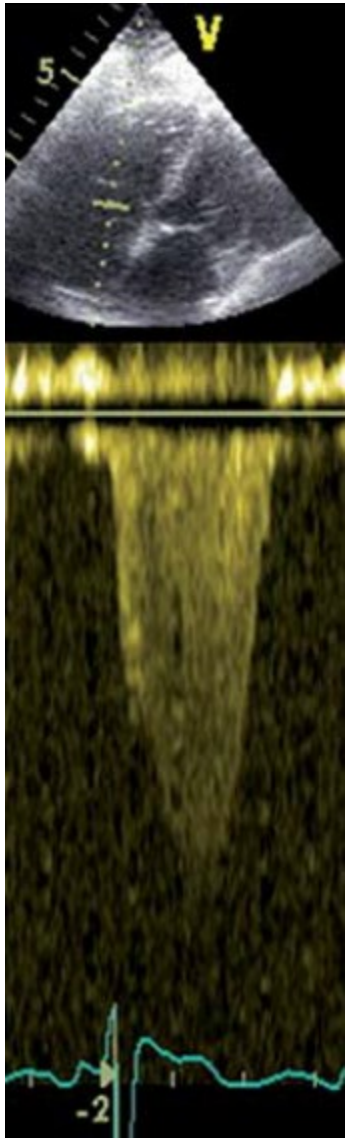


Bild bei unserer Patientin - Frühform



RHK und Echo bei Pulmonaler Hypertonie



Vorselektionierte Patienten mit „V.a.PH“



PH entgeht dem Echo in 10 % !

Held Linke Jany, Deutsch Med Wochenschr, im Druck

Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study

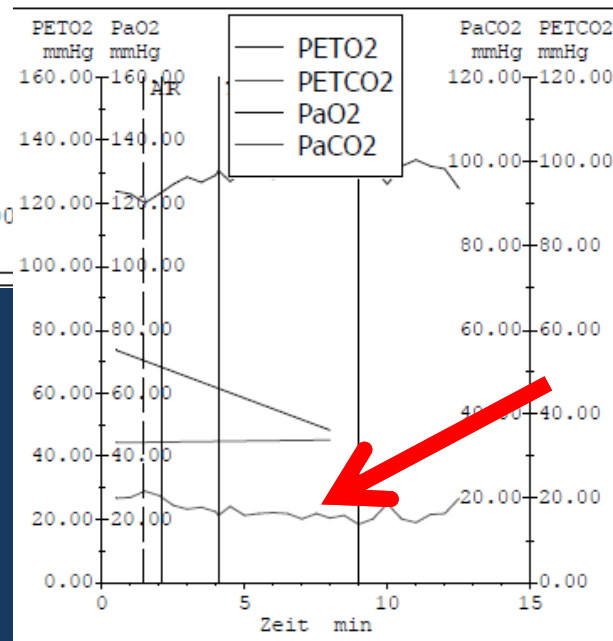
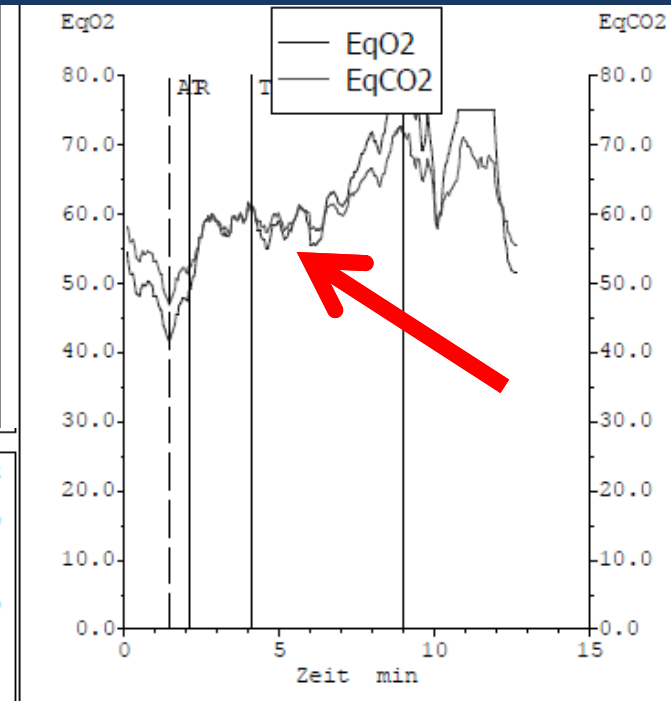
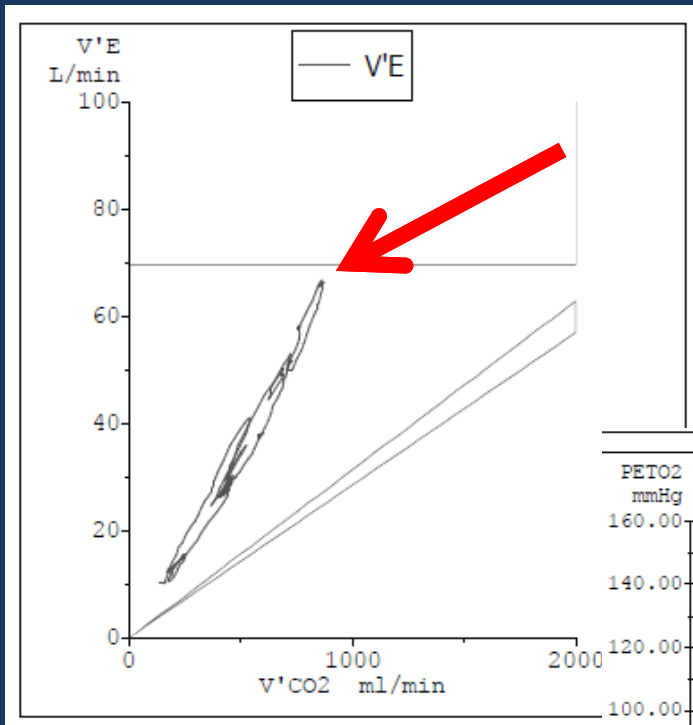
Table 3 Model performance: comparison of PAH detection approaches

Approach	RHC referral rate, % (positive detection assessments/all patients)	Overall missed PAH diagnoses, % (false negatives)	Overall sensitivity, %	Overall specificity, %
Primary analysis				
DETECT algorithm N=319	62	4	96	48
Other analyses				
DETECT algorithm with 65% specificity at Step 2 N=319	41	15	85	72
ESC/ERS guidelines* ¹ N=371	40	29	71	69

Coghlan et al Ann Rheum Dis 2013

Echo verpasst im Screening die Diagnose in 29 % !

Probefahrt Spiroergometrie: Typische Befunde bei pulmonaler Perfusionsstörung



Spiroergometrie-Parameter

Cut-Off-Werte, Sensitivität und Spezifität bei CTEPH

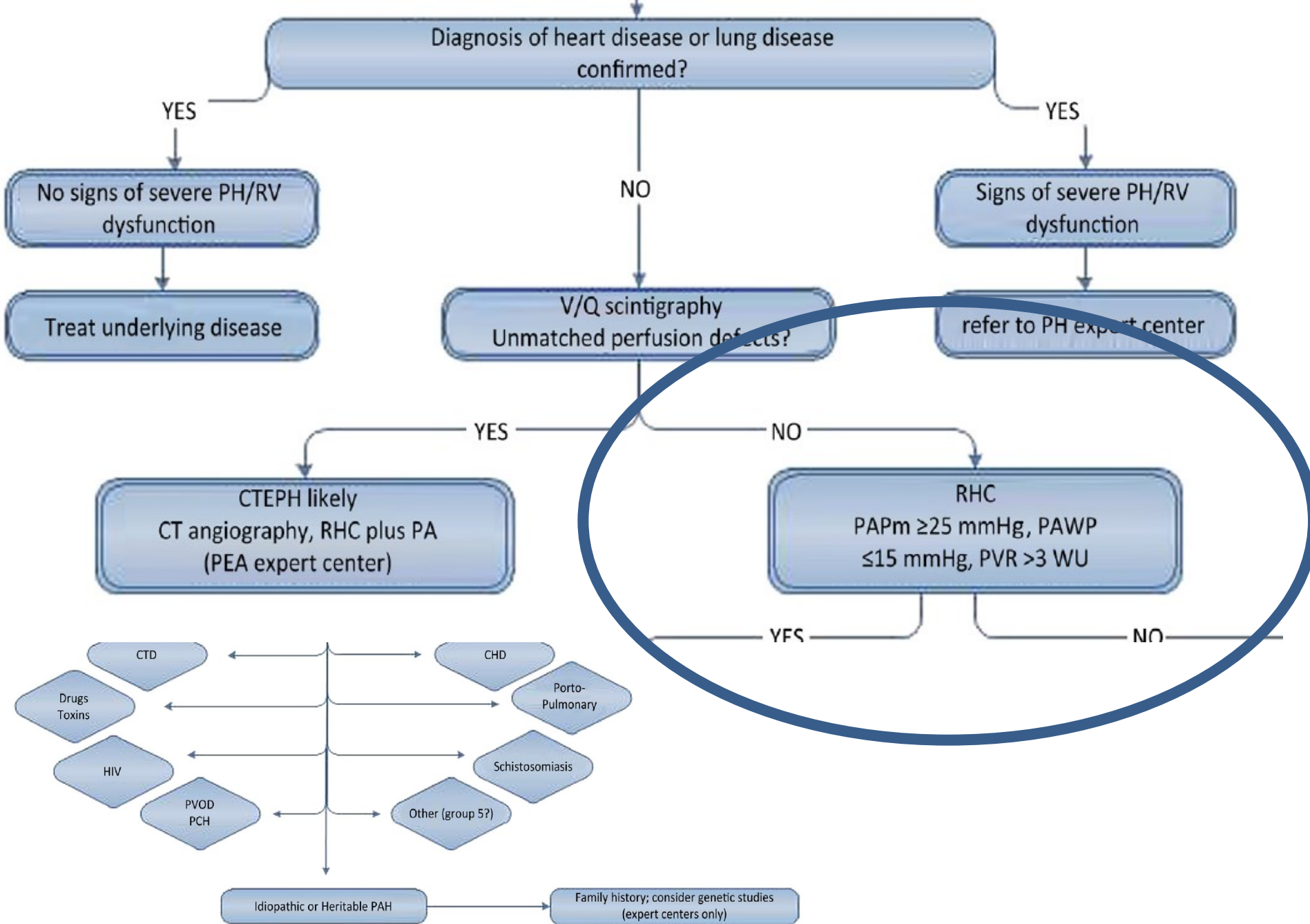


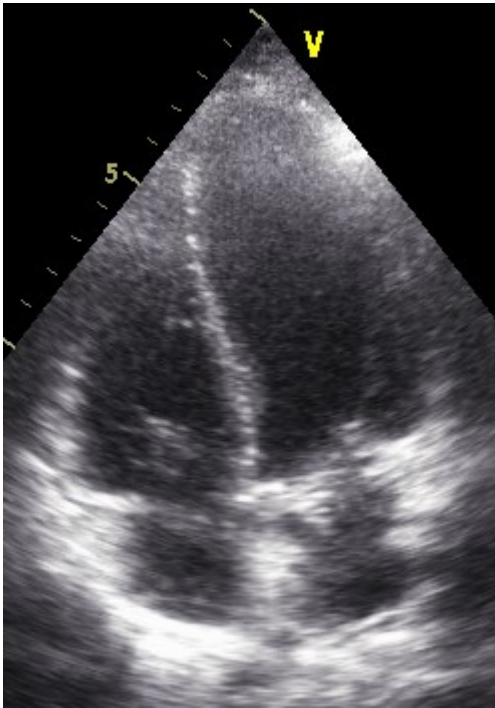
	Parameter	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1	EQO ₂	30.5	73.8	76.5
2	EQCO ₂	35.5	73.8	76.5
3	VE/VCO ₂ -Slope	37.5	78.6	82.4
4	PET CO ₂ at AT	31.33	78.6	82.4
5	P (A-a)O ₂	36.97	78.6	88.4
6	P(a-A)CO ₂	5.18	85.7	88.2
7	Score calculated by 1-6	0.105	81.0	92.2
8	Score calculated by 3-6	0.1045	83.3	92.2

Specificity and Sensitivity of CTPET parameters and scores (CTEPH, n = 42; controls n = 51)

Häufigkeit pathologischer CPET-Parameter bei 13 CTEPH-Patienten mit negativem Echo-Befund

Parameter	Cut off	„Positive“ n /%
EQ O ₂	(> 30,5)	10 (77%)
EQ CO ₂	(>35.5)	12 (92%)
VE/VCO ₂	(>37.5)	9 (69%)
P(Aa)DO ₂	(>36.97)	10 (77%)
P (a-ET)CO ₂	(>5.18)	13 (100%)
PET CO ₂	(>31.33)	10 (77%)
4-P-CPET-Score	(>0.1045)	12 (92%)
6-P-CPET-Score	(>0.105)	12 (92%)





Auswärtiger RHK:

„mPAP 20-28 mm Hg, PAWP 12-15 mm HG“

Vorstellung Missio

Re-RHK

Ruhe: mPAP 25 mm Hg, PAWP 12 mm Hg, PVR 240 dyn

Belastung: mPAP 51 mm Hg, PAWP 14 mm Hg

Vasoreagibilitätstest

mPAP 17 mm Hg

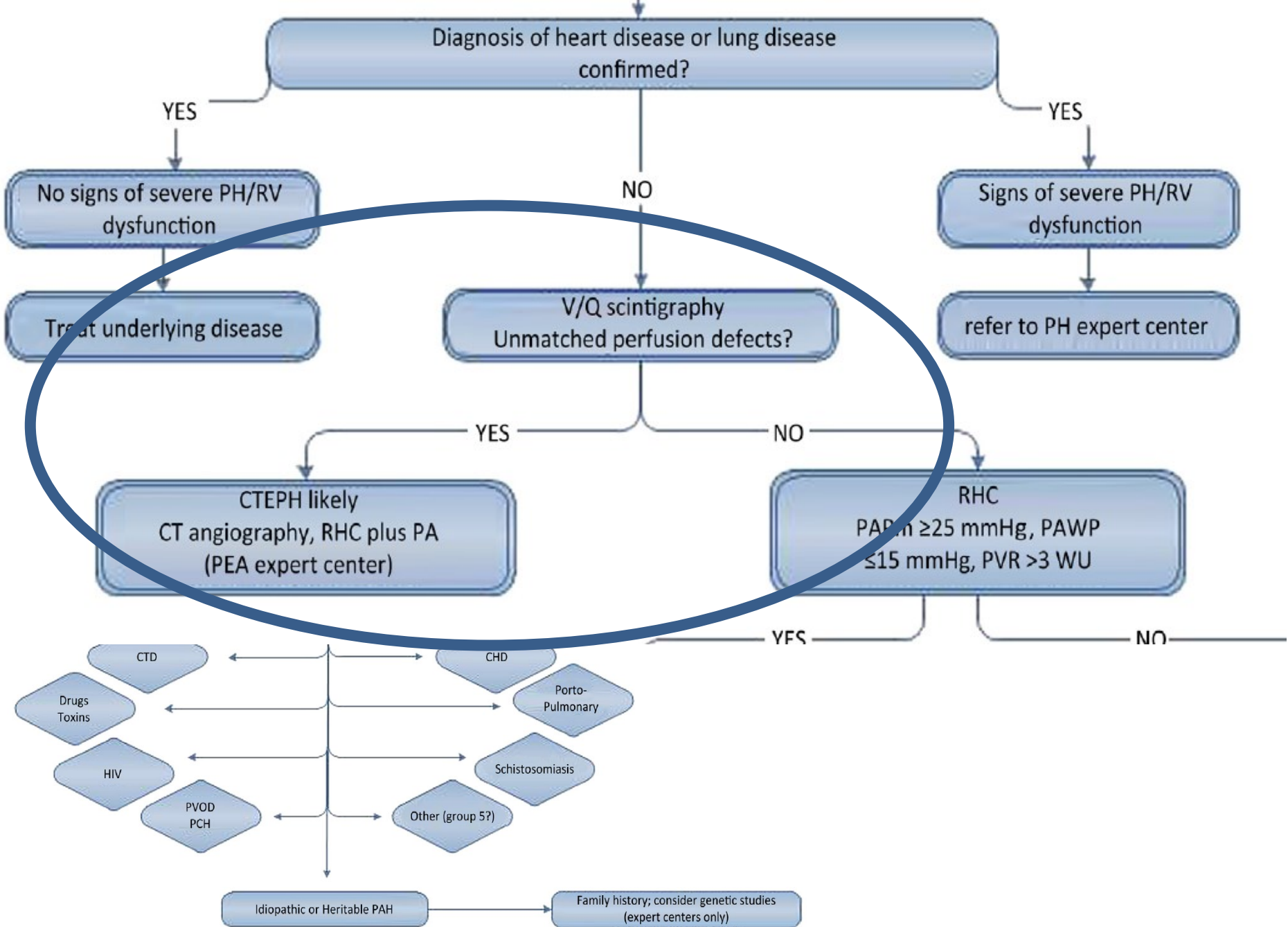
CI 3,0 >> 3,4 l/min/m²



Bestätigung/Festlegung

- Qualität der durchgeführten RHK ist immens wichtig!
 - Nullpunkt, Nullabgleich,
 - HZV-Messmethode
 - PAWP-Bestimmung endexpiratorisch
 - Vasoreagibilitätstest korrekt durchgeführt und interpretiert?

Erkennung und Festlegung bleiben Herausforderung!





DD: PAH/CTEPH

Gefäßbeurteilung

12.11.2013

10:03

F: FC17

244 mA

120 kV

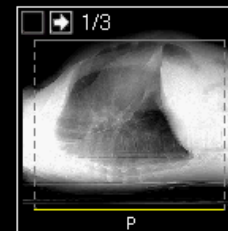
Image no: 1

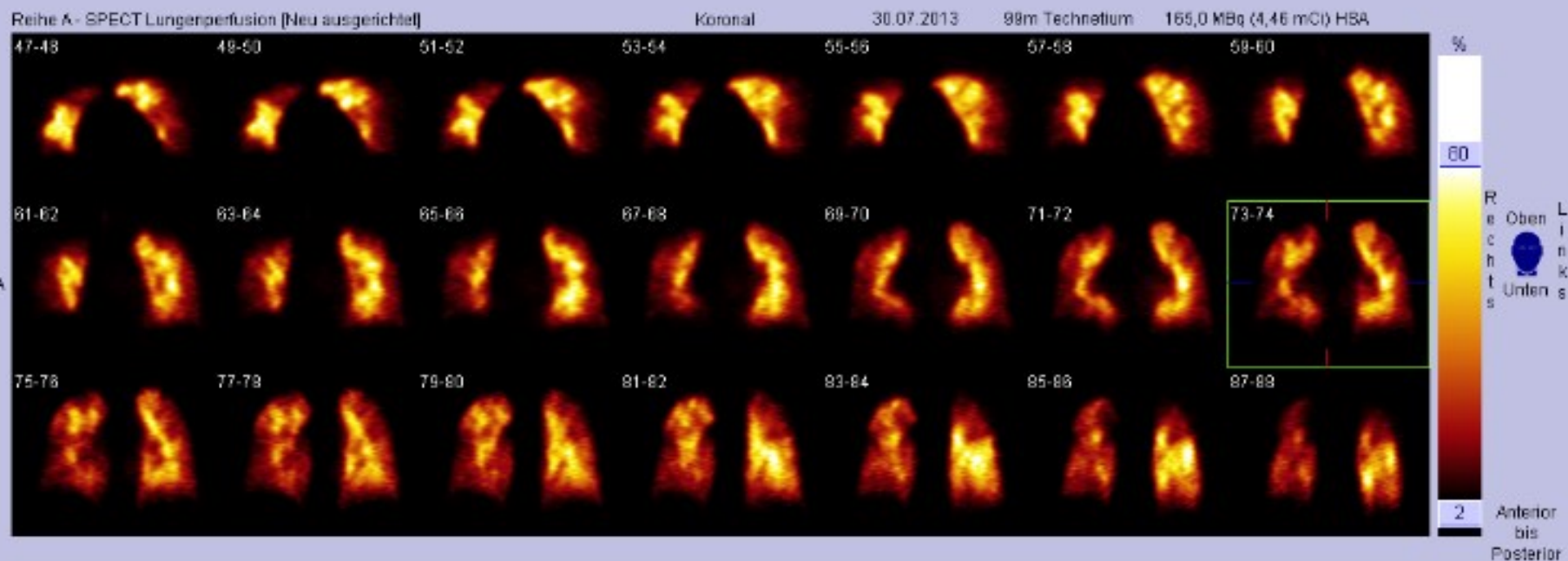
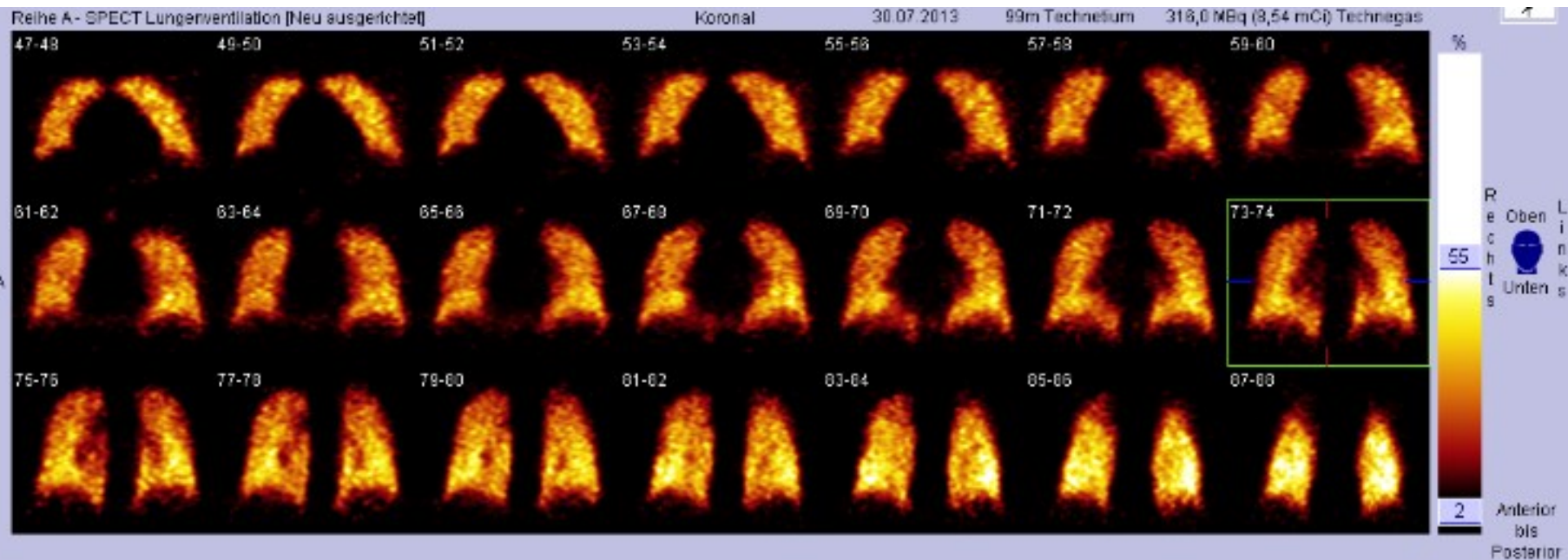
Bild 1 von 115

Koerperstamm 3.0 arterielle/Phase/Coronal CE

F

5





Ventilation–Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension

Nina Tunariu, Simon J.R. Gibbs, Zarni Win, Wendy Gin-Sing, Alison Graham, Philip Gishen and Adil AL-Nahhas

J Nucl Med. 2007;48:680-684.

Indicator	Scintigraphy		CTPA
	V/Q (1)*	V/Q (2)†	
Sensitivity (%)	97.4	96.2	51.3
Specificity (%)	90	94.6	99.3
Accuracy (%)	92.5	95.2	82.8
NPV (%)	98.5	97.9	79.7
PPV (%)	83.5	90.3	97.6

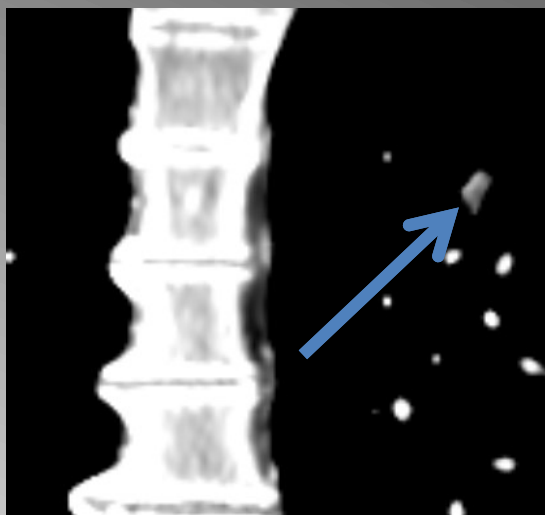
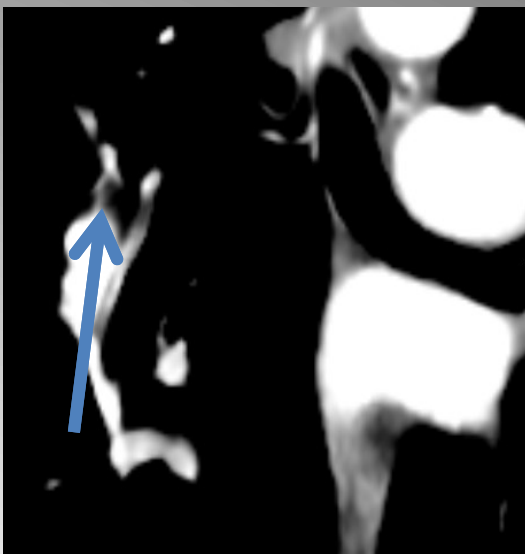
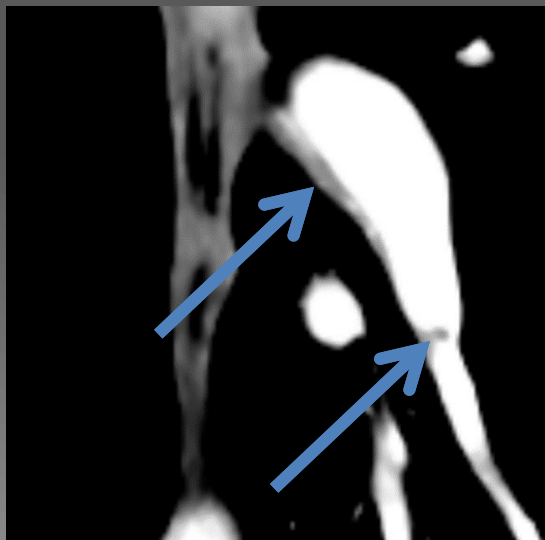
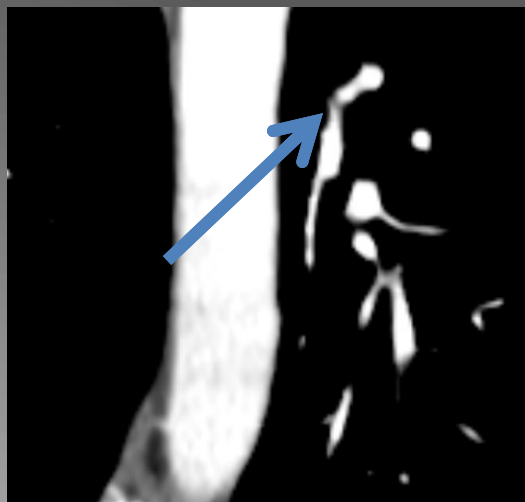
Szintigraphie unerlässlich, da der CT-A in der Detektion überlegen
aber

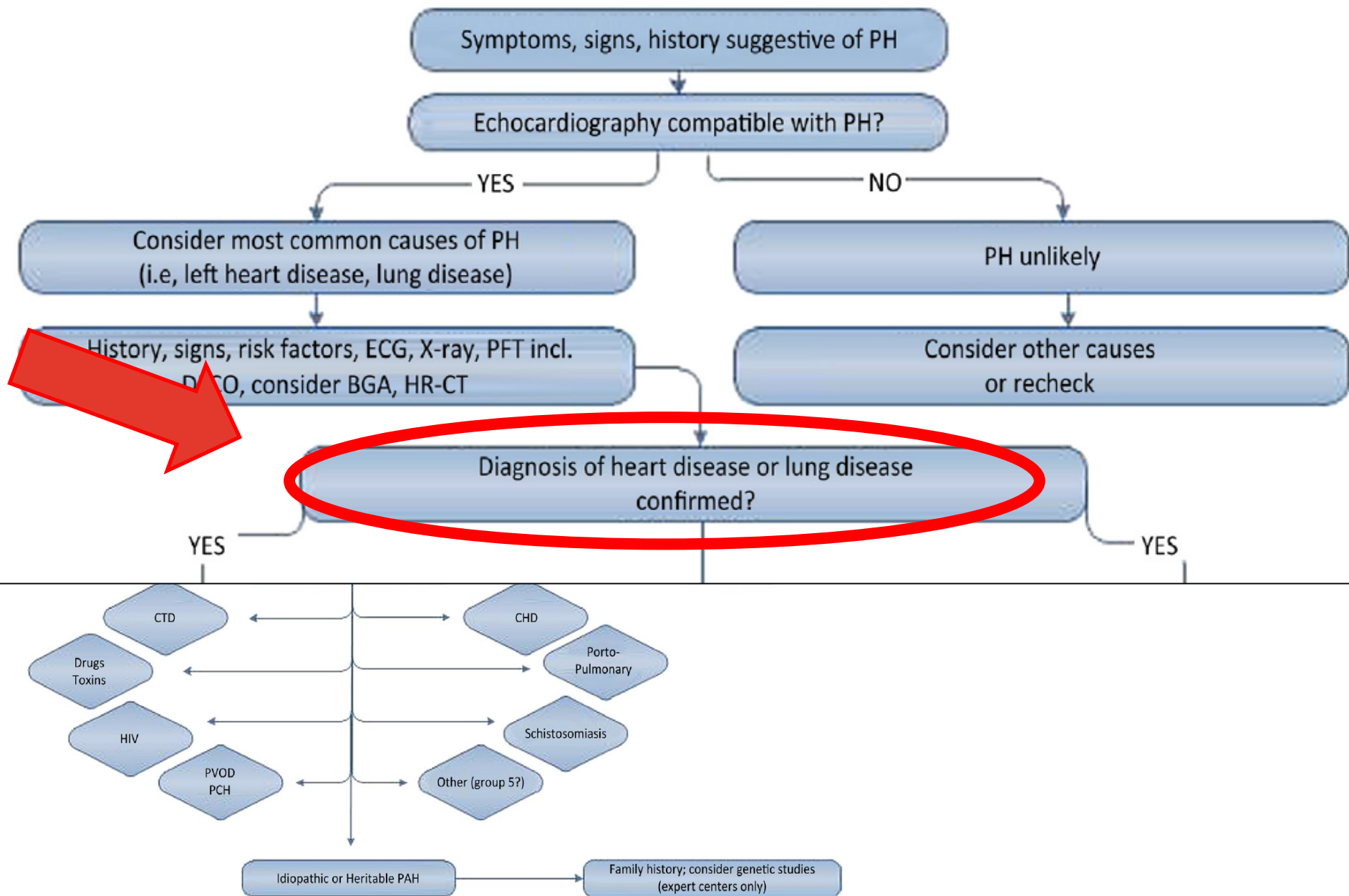
Es gibt auch falsch positive Szintigraphiebefunde

CTEPH ?

Wonach suchen wir im CT?

Welche Frage müssen wir stellen?



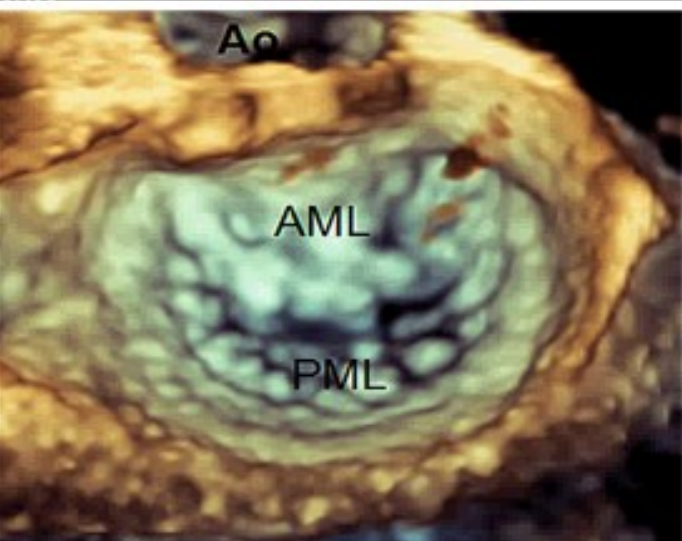
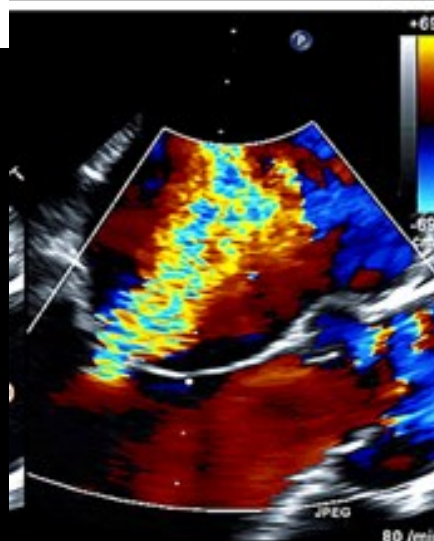
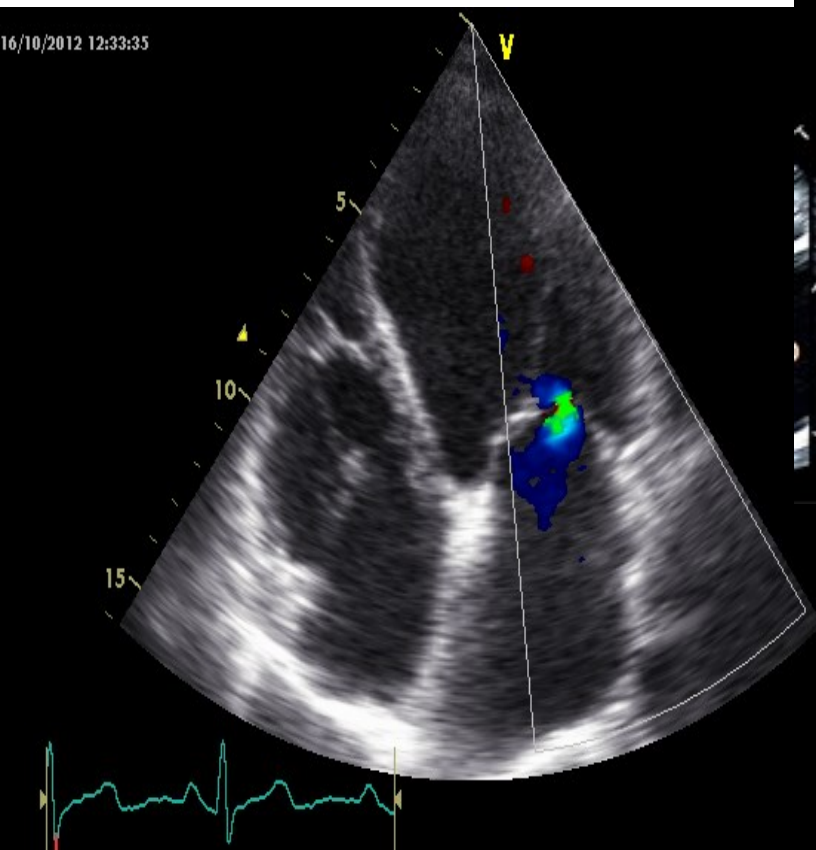
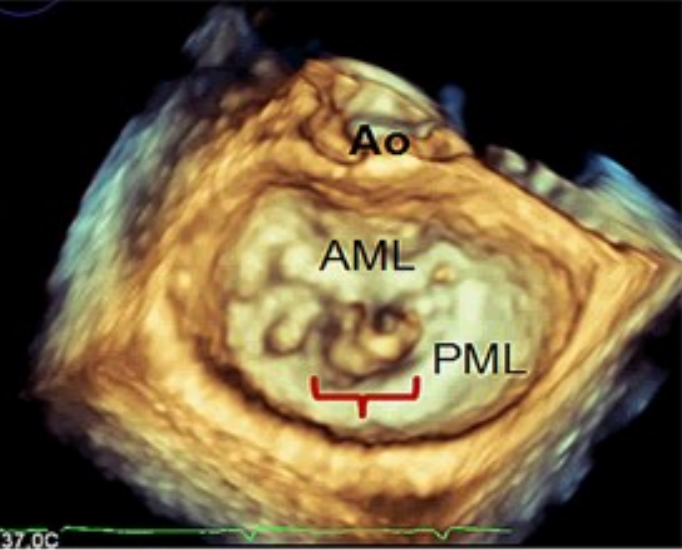
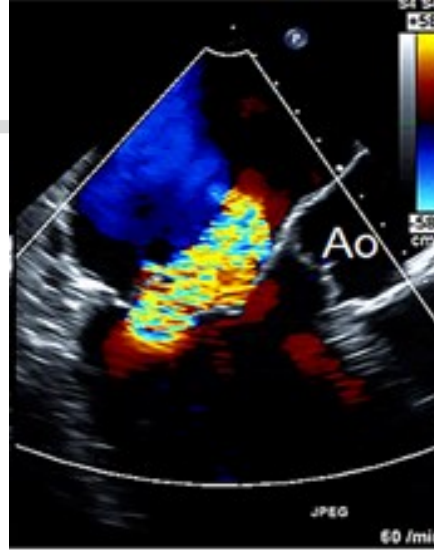


DD PAH – Non-PAH PH



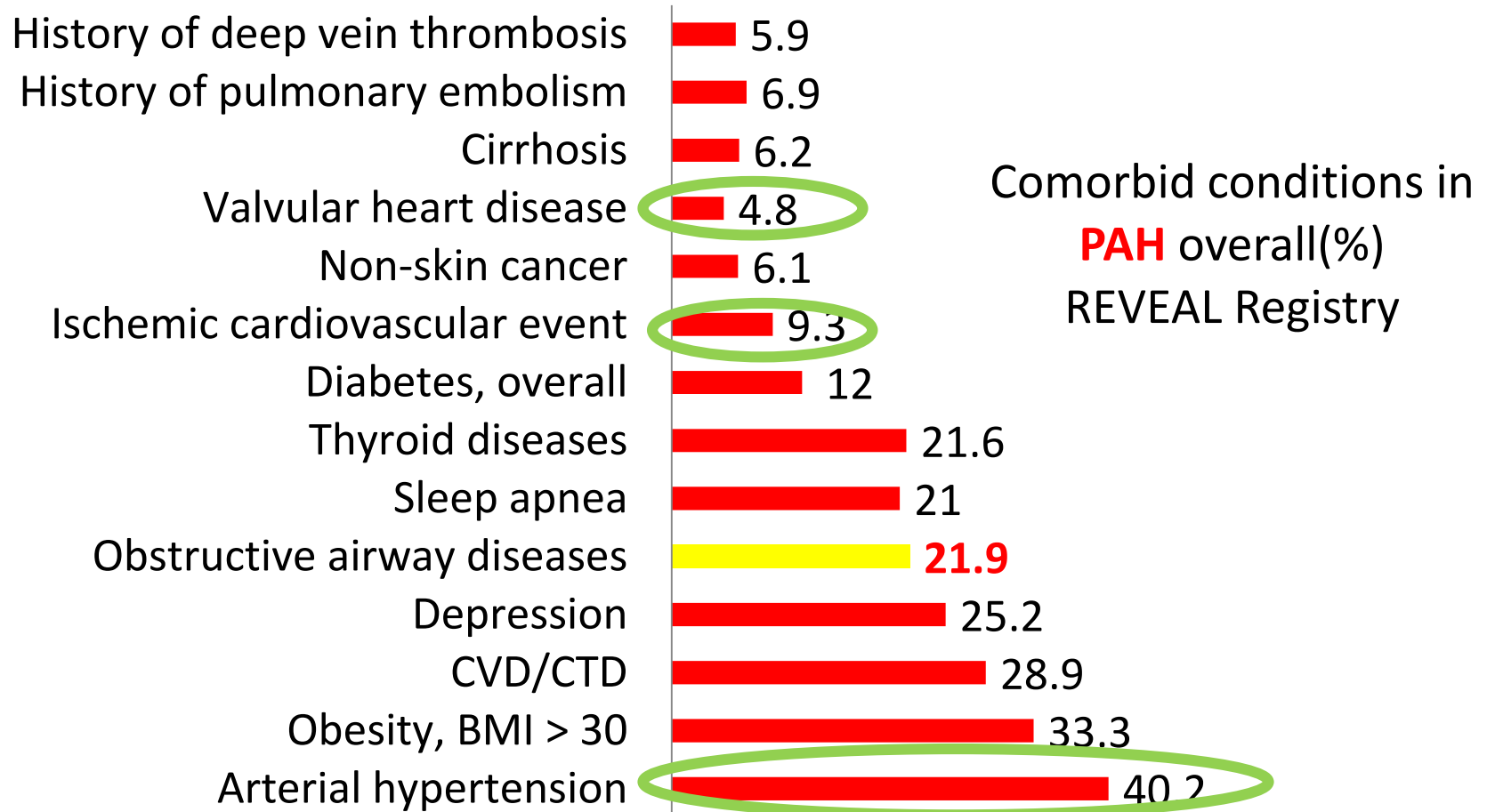
DD PAH – PH in Folge Herzerkrankung

DD PAH – PH in Folge Lungenerkrankung



Fehleinschätzung der Mitralinsuffizienz

Komorbiditäten bei PAH

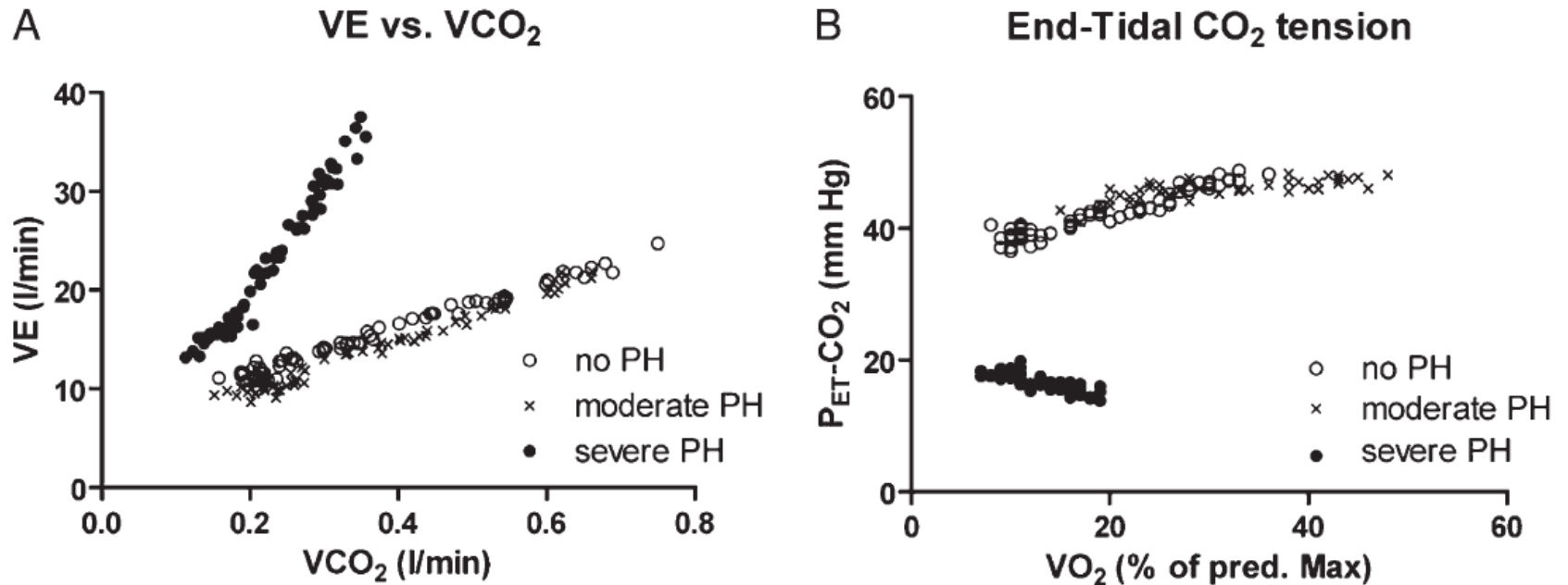


DD PAH – Non-PAH PH



Kausalität oder Komorbidität ?

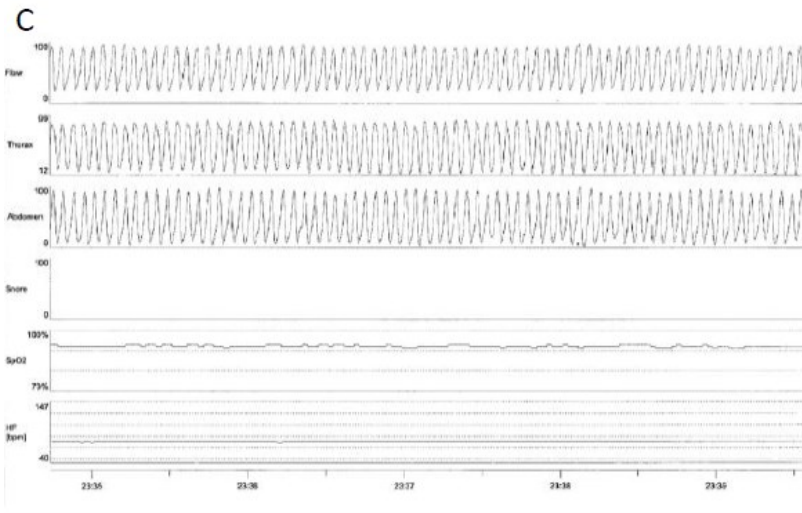
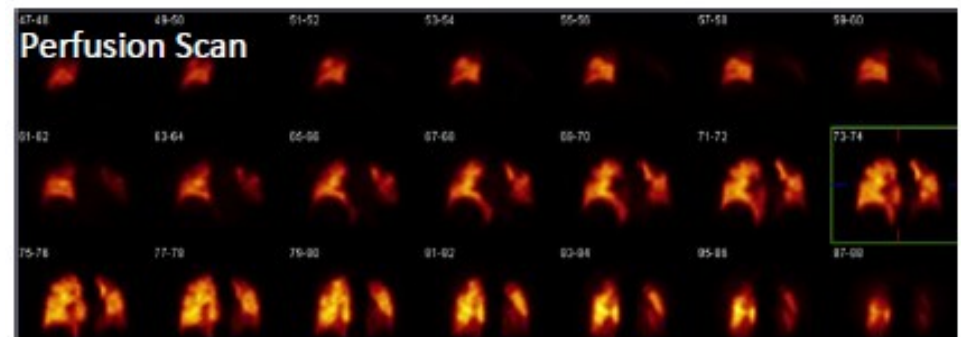
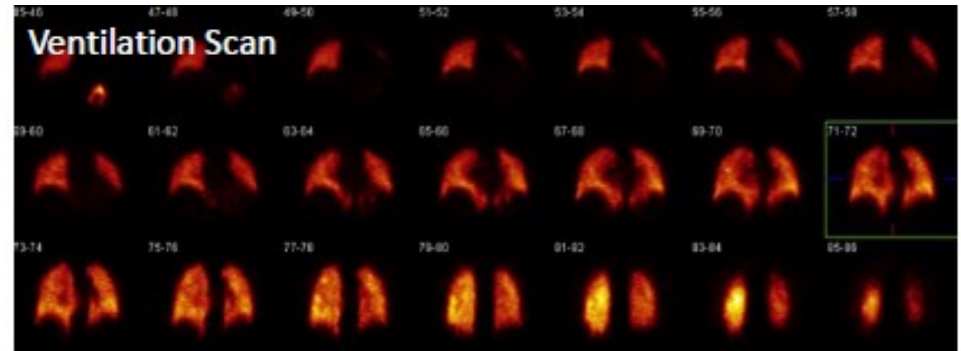
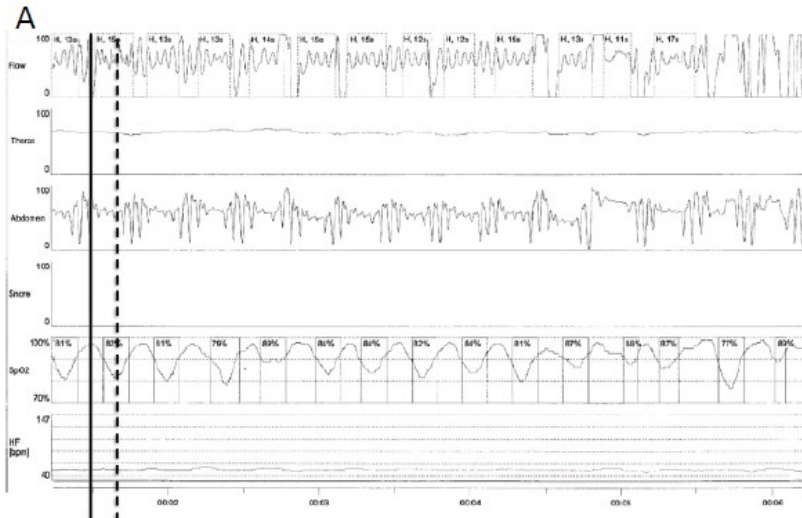
„PH in Folge“ gegen „PH und“ Lungenerkrankung



PH und Schlafapnoe ?

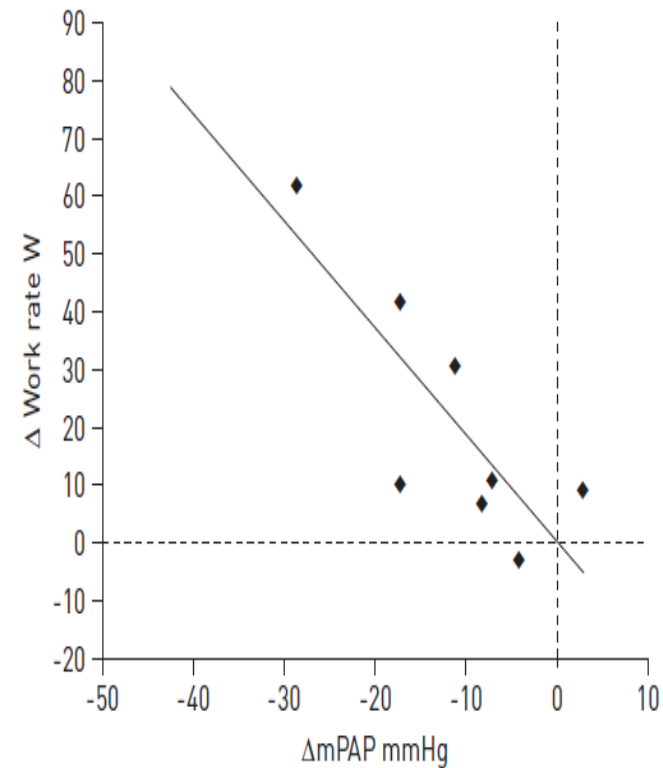
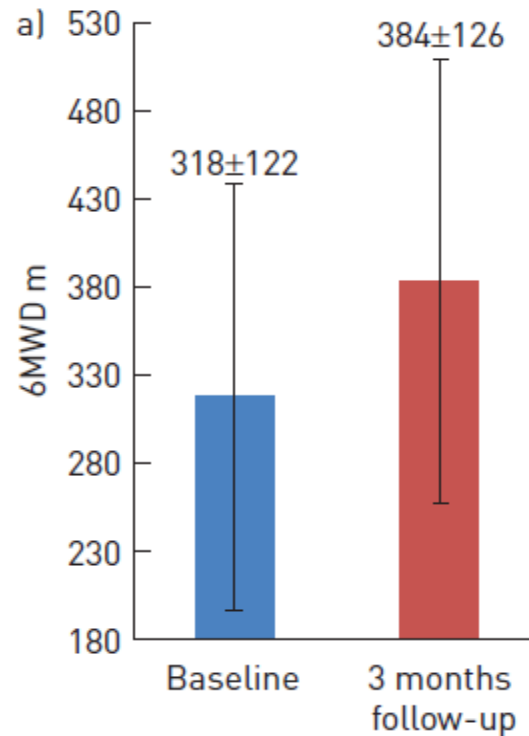
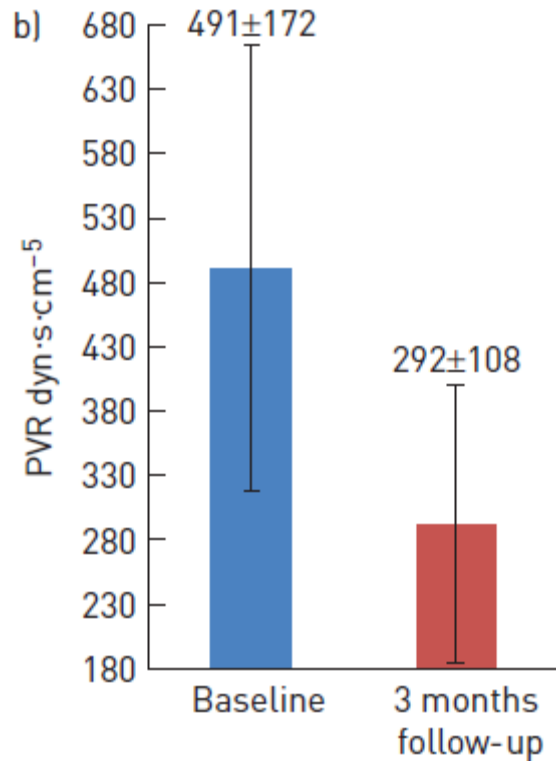


Zentrale SBAS in Folge schwerer PH



Held et al; Am J Respir Crit Care Med, 2013.

Schwere PH und Hypoventilation

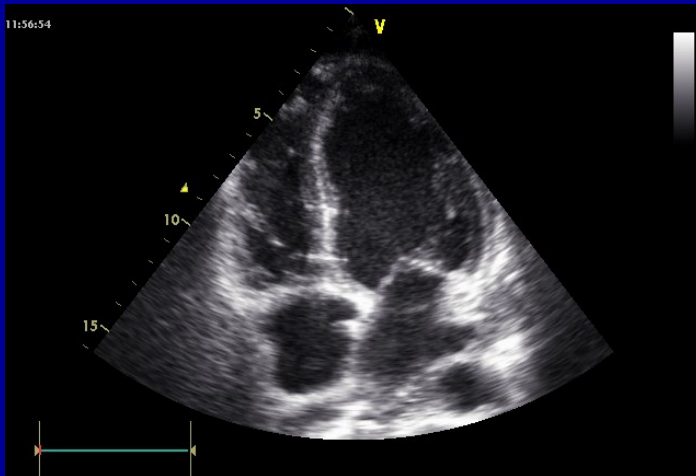
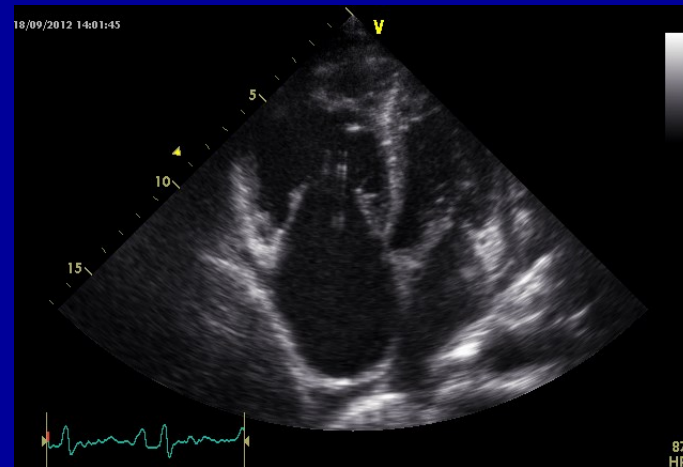


Dyspnoe bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

18.09.2012

Untersuchung bei Aufnahme

6MWD 260 m, WHO III ?

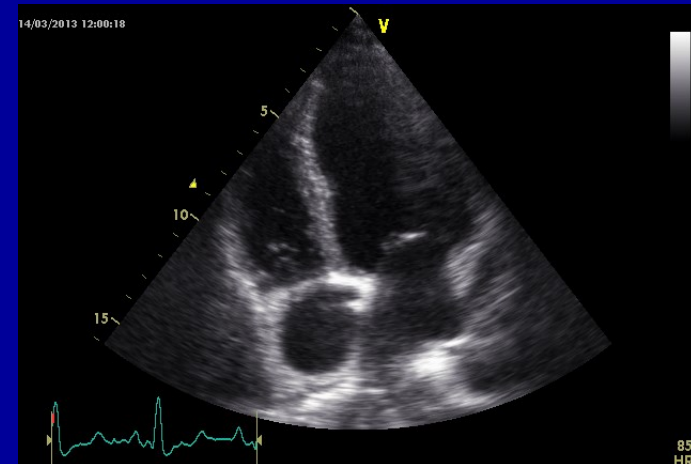


4.12.2012

Kontrolle nach 6 Wochen

250 mg Bosentan + 60 mg Sildenafil

6MWD 280 m, WHO II-III



18.3.2013

Kontrolle nach 6 Monaten

250 mg Bosentan + 60 mg Sildenafil

6MWD 400 m, WHO II

Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie

M. Held

*Zentrum für Lungenhochdruck
und pulmonale Gefäßkrankheiten*

Missionsärztliche Klinik

Würzburg

