

Diplomarbeit

**Retrospektive Auswertung von echokardiographisch
gemessenen Werten des RVES RI (Right Ventricular End-
Systolic Remodeling Index) bei herzgesunden Kindern
und Jugendlichen und bei Kindern mit Lungenhochdruck**

eingereicht von

Lara Hoehne

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/

Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Martin Köstenberger

und Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn

Graz, am 11.03.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.03.2021

Lara Hoehne eh

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei meinem Betreuer, Prof. M. Köstenberger, bedanken, der mir die Arbeit an diesem spannenden Thema ermöglichte und mir während der Erstellung meiner Diplomarbeit immer tatkräftig zur Seite stand und mich bei allen organisatorischen und inhaltlichen Fragen unterstützte.

Außerdem geht ein großes Dankeschön an meine Familie. Ihr habt mich immer bei meinen Plänen unterstützt und ermutigt, meine Träume zu verwirklichen. Ihr habt die schönen und schwierigen Phasen des Studiums mit mir gemeistert und ich weiß, dass ich mich immer auf Euch verlassen kann.

Ein weiterer großer Dank geht an meinen Freund, der mir während des Studiums liebevoll zur Seite stand und auf dessen Unterstützung, aufmunternde Worte, tatkräftige Mithilfe und Verwirklichung ausgefallener Ideen ich immer zählen konnte. Und Danke natürlich auch an meine Freunde und Studienkolleginnen und -kollegen, die diese gemeinsame Zeit zu etwas ganz Besonderem gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	x
Zusammenfassung	xi
Abstract	xii
1 Einleitung	1
1.1 Pulmonalerterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter.....	3
1.1.1 Definition.....	3
1.1.2 Klassifikation	4
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.4 PAH bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (PAH-CHD)	7
1.1.5 Idiopathische PAH	10
1.1.6 PH-BPD	10
1.1.7 Klinische Symptomatik.....	11
1.1.8 Diagnostik der pädiatrischen PAH	12
1.1.9 Therapie.....	19
1.2 Echokardiographie	23
1.2.1 Physikalische Grundlagen der Sonographie	23
1.2.2 Das Ultraschallbild	26
1.2.3 Schnitte der transthorakalen Echokardiographie	29
1.2.4 Echokardiographie in der Diagnostik der PH	33
1.2.5 Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI).....	44

2	Material und Methoden	46
2.1	Patientinnen- und Patientenkollektiv	46
2.2	Studienaufbau	48
2.2.1	Echokardiographie in der Studie	48
2.2.2	Auswertung und statistische Analyse.....	49
2.3	Ethikvotum	50
3	Ergebnisse	51
3.1	Normwerte des RVES RI bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen	51
3.2	Der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich zu den Normwerten herzgesunder Kinder	51
3.3	Korrelation des RVES RI mit den NYHA-Stadien.....	54
4	Diskussion	57
5	Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

A	Amplitude
A.	Arteria
ASD	Atrioseptaler Defekt = Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
c	Schallgeschwindigkeit
CW-Doppler	continuous-wave Doppler = kontinuierlicher Doppler
dPAP	enddiastolischer pulmonalarterieller Druck
ECMO	Extra-korporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
f	Frequenz
HPAH	Hereditäre Pulmonalarterielle Hypertonie
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
IPAH	Idiopathische Pulmonalarterielle Hypertonie
LV	Linker Ventrikel
MHz	Mega-Hertz
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRAP	mittlerer rechtsatrialer Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association

PAAT	Pulmonary Artery Acceleration Time = Pulmonalarterielle Beschleunigungszeit
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAH-CHD	Pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit angeborenen Herzfehlern
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PAWP	pulmonary artery wedge pressure = Lungenkapillarenverschlussdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-BPD	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit bronchopulmonaler Dysplasie
PHVD	pulmonary hypertensive vascular disease = pulmonale hypertensive Gefäßerkrankung
P _{LA}	P= Pressure = Druck im linken Atrium
PVR	pulmonary vascular resistance = pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonary Vascular Research Institute
PW-Doppler	pulsed-wave Doppler = gepulster Doppler
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
RVES RI	Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
S'	Gewebedoppler-Geschwindigkeiten
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging = Gewebedoppler

TEE	Transösophageale Echokardiographie
TOPP Register	Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension Register
TRV	Tricuspid Regurgitant Velocity = Maximalgeschwindigkeit des Rückstroms über der Trikuspidalklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V.	Vena
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization
WU	Wood Units
λ	Lambda = Wellenlänge

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Diagnostik-Algorithmus (mod. nach Galiè et al.²⁷)..... 13

Abbildung 2:

Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit idiopathischer PAH (mod. nach Ivy et al.¹¹)..... 21

Abbildung 3:

Darstellung der unterschiedlichen Phänomene der Ultraschallschwächung zwischen Schallwelle und Gewebe³⁴ 26

Abbildung 4:

2-D Schnittbild der kurzen Achse der linken Kammer im B-Mode.³⁵ 27

Abbildung 5:

Spektral-Doppler-Sonographie. A. PW-Doppler. B. CW-Doppler.³⁵ 28

Abbildung 6:

Schematische Darstellung der verschiedenen Schallkopfpositionen für die echokardiographische Untersuchung. Gezeigt werden die parasternale (1), apikale (2), subcostale (3) und suprasternale (4) Schnittebene.³⁷ 29

Abbildung 7:

Einstellungen in der transthorakalen Echokardiographie³²..... 33

Abbildung 8:

Messung der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)¹ 36

Abbildung 9:

S/D-Ratio Berechnung über trikuspidale Regurgitation, S: rot / D: gelb⁴² 39

Abbildung 10:	
„D-Zeichen“ in der parasternal kurzen Achse. Durch die Verschiebung des Septums ist der linke Ventrikel deutlich abgeflacht und der rechte Ventrikel vergrößert (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)	41
Abbildung 11:	
Messung der PAAT mittels PW-Doppler ³⁸	42
Abbildung 12:	
Messung des Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index ⁵	44
Abbildung 13:	
Messung des RVES RI bei einem 7-jährigen Jungen (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)	48
Abbildung 14:	
RVES RI Werte für Kinder mit PH (n = 40) und nach dem Alter und Geschlecht gematchte herzgesunde Kinder (n = 40)	53
Abbildung 15:	
RVES RI Werte für Kinder mit PH und herzgesunde Kinder.	53
Abbildung 16:	
Zusammenhang des RVES RI mit dem RV/LV Verhältnis, dem LV-Exzentrizitätsindex (LVEI Sy), der TAPSE und der PAAT.	54
Abbildung 17:	
Zusammenhang von RVES RI und NYHA-Stadium bei Kindern mit Pulmonaler Hypertonie	56
Abbildung 18:	
Messung des RVES RI bei 9-jährigen Kindern. (a) an PH erkranktes Kind und (b) gesundes Kind (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Klinische WHO-Klassifikation der PH (mod. nach Simonneau et al.¹²)..... 5

Tabelle 2:

Klinische Klassifikation der PAH-CHD (mod. nach Kozlik-Feldmann et al.¹⁹)..... 9

Tabelle 3:

Klassifikation der New York Heart Association (mod. nach Hoppe et al.²⁹)..... 14

Tabelle 4:

Pädiatrische funktionelle Klassifikation (mod. nach Köstenberger et al.²⁸)..... 15

Tabelle 5:

Demographische Basisdaten der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer 47

Tabelle 6:

Referenzwerte des RVES RI für herzgesunde Kinder und Jugendliche 51

Tabelle 7:

RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie 52

Tabelle 8:

NYHA-Klassifikation bei Kindern und Jugendlichen mit PH 55

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Beurteilung der rechtsventrikulären Herzfunktion spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und bei Verlaufskontrollen von Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Bei Erwachsenen wurde der echokardiographisch gemessene Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI) als klinisch relevanter Parameter für die Beurteilung der pulmonalen Hypertonie bereits bestätigt. Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse wurde der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie untersucht und mit ebenfalls erhobenen Werten gesunder Kinder verglichen. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang des RVES RI mit weiteren echokardiographischen Daten und der funktionellen NYHA-Klassifikation untersucht.

Methodik: Für die Studie wurden bei 40 Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie der RVES RI sowie weitere Daten bestimmt und mit den Parametern 80 herzgesunder Kinder und Jugendlichen, die sich im Rahmen echokardiographischer Kontrollen vorstellten, verglichen. An den vorab gespeicherten Echokardiographiebildern eines rechtsfokussierten Vier-Kammer-Blickes konnte der RVES RI nach der Untersuchung ausgemessen werden.

Ergebnisse: Herzgesunde Kinder und Jugendliche zeigten einen RVES RI von $1,15 \pm 0,06$, dies entspricht in etwa den bei Erwachsenen bekannten Werten. Bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie zeigte sich ein deutlich erhöhter RVES RI ($1,42 \pm 0,15$, $p < 0,001$). Der RVES RI korrelierte positiv mit den NYHA-Stadien der erkrankten Kinder ($r = 0,56$, $p < 0,001$), außerdem fanden sich Korrelationen mit dem RV/LV (Left Ventricular) Verhältnis, dem LV-Exzentrizitätsindex sowie der TAPSE und der PAAT. Anhand dieser Werte konnte gezeigt werden, dass der RVES RI den Schweregrad der Erkrankung bei den untersuchten Kindern widerspiegelt.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass der RVES RI bei an pulmonaler Hypertonie erkrankten Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht ist, zudem besteht ein relevanter Zusammenhang mit der funktionellen NYHA-Klassifikation. Der RVES RI präsentiert sich als ein einfach zu erhebender und klinisch relevanter echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der pädiatrischen pulmonalen Hypertonie.

Abstract

Background: The assessment of right ventricular function plays an important role in the diagnosis and follow-up of patients with pulmonary hypertension. In adults, the echocardiographic measured Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI) has been confirmed as a clinically relevant parameter for the assessment of pulmonary hypertension. In this retrospective data analysis, the RVES RI has been examined in children and adolescents with pulmonary hypertension and compared with values of healthy children. In addition, a possible correlation of the RVES RI with other echocardiographic data and the functional NYHA classification has been investigated.

Methods: For this study, the RVES RI and other data were determined in 40 children and adolescents suffering from pulmonary hypertension and compared to 80 healthy children and adolescents who were examined in routine follow-ups. After the examination, the RVES RI could be measured on the stored images of a right-focused four-chamber-view.

Results: Healthy children and adolescents showed an RVES RI of 1.15 ± 0.06 which is similar to values recorded in adults. Children and adolescents with pulmonary hypertension showed a significant increase in RVES RI (1.42 ± 0.15 , $p < 0.001$). There was a positive correlation with the NYHA stages of children with the disease ($r = 0.56$, $p < 0.001$) and correlations of the RVES RI with the RV/LV ratio, the LV eccentricity index, the TAPSE and the PAAT were found. Based on these values we suggest that the RVES RI reflects the severity of the disease in the children.

Conclusion: This thesis confirmed that the RVES RI is elevated in children and adolescents with pulmonary hypertension compared to healthy children and also that there is a relevant association with the functional NYHA classification. The RVES RI is simple to reproduce and seems to be a clinically relevant parameter for the assessment of pediatric pulmonary hypertension.

1 Einleitung

Die Nutzung der Echokardiographie in der Funktionsdiagnostik gewinnt immer mehr an Bedeutung, besonders um verschiedene Krankheiten möglichst frühzeitig zu erkennen. Als nicht-invasive, kostengünstige und einfach verfügbare Methode kann die Echokardiographie bei den unterschiedlichsten Fragestellungen eingesetzt werden und gehört daher inzwischen zur Routineuntersuchung im klinischen Alltag der Kardiologie.

Besonders bei Erkrankungen, die mit einer Volumen- oder Druckbelastung des rechten Herzens einhergehen, gehört eine ausführliche echokardiographische Abklärung der rechtsventrikulären Funktion zur Diagnostik dazu, da diese in Bezug auf Morbidität und Mortalität eine wichtige Rolle spielt.¹ Trotzdem wird die systematische Untersuchung des rechten Herzens derzeit noch nicht einheitlich durchgeführt, da es aufgrund langjähriger wissenschaftlicher Fokussierung auf das linke Herz wenige Studien mit Referenzwerten für Größe und Funktion des rechten Herzens gibt.¹ Außerdem sind die Ultraschalltechniken zur Beurteilung dieser Parameter den Anwendenden häufig nicht so vertraut, dass sie routinemäßig eingesetzt werden.¹ Bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie (PH) gelten die Abschätzung der rechtsventrikulären Größe und des Volumens sowie die Beurteilung der Funktion als wichtige prognostische Faktoren für das Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten.^{2,3} Besonders die Fähigkeit des rechten Ventrikels, sich an die fortschreitende Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands anzupassen, beeinträchtigt die funktionelle Kapazität und damit das Überleben der PH-Patientinnen und -Patienten.⁴ Die druck- oder volumenbedingte Überlastung des rechten Ventrikels im Rahmen der Erkrankung führt zu einer Dilatation und einem hypertrophischen Umbau des Gewebes mit systolischer und diastolischer Dysfunktion und in weiterer Folge zu einer verminderten Auswurfleistung und schließlich zu einem Rechtsherzversagen.³

Grundsätzlich sind Referenzwerte zur Beurteilung des rechten Herzens bei Erwachsenen bereits bekannt, in der Kinder- und Jugendheilkunde sind diese Daten allerdings noch nicht ausreichend vorhanden.¹ Echokardiographisch recht einfach zu messende Parameter des rechten Herzens können genutzt werden, um die Größe und Funktion des rechten Ventrikels mittels nicht-invasiver Methoden bei Kindern

zu bestimmen.¹ Um die Rolle des rechten Ventrikels bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie noch weiter zu untersuchen, soll die Veränderung der Funktion mit Hilfe eines neuen Index, der die Längskomponente der RV-Veränderung und end-systolisch erhobene Parameter mit einbezieht, dargestellt werden. Der sogenannte Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI) konnte bei Erwachsenen bereits untersucht und als prognostischer Faktor bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie bestätigt werden.⁵

In dieser retrospektiven Datenanalyse soll der RVES RI bei gesunden Kindern und Jugendlichen bestimmt werden, um Referenzwerte für zukünftige Untersuchungen zu erheben und außerdem die Korrelation mit anderen, routinemäßig verwendeten Parametern der Echokardiographie zu untersuchen. Für einen Vergleich wird außerdem der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie ausgemessen, damit untersucht werden kann, ob dieser Parameter die krankheitsbedingte Veränderung des Herzens beschreiben und als prognostischer Faktor genutzt werden kann. Bei den erkrankten Kindern und Jugendlichen wird zusätzlich eine mögliche Korrelation mit der funktionellen Einteilung (NYHA-Stadien) der pulmonalen Hypertonie untersucht.

1.1 Pulmonalarterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

Die Pulmonale Hypertonie (PH) hat durch ihre komplexen Zusammenhänge mit diversen kardialen, pulmonalen und systemischen Erkrankungen einen erheblichen Anteil an Erkrankungsrate und Letalität bei Neugeborenen, Kindern und jungen Erwachsenen.⁶ Die zugrunde liegende pulmonal hypertensive Gefäßerkrankung (PHVD) zeichnet sich durch Entzündung, Umbau der Wand der Lungengefäße und Gefäßverschlüsse aus.⁶ Diese Veränderungen führen gemeinsam zu einem Anstieg des Drucks und des Widerstands in den Lungenarterien mit einer darauffolgenden rechtsventrikulären Dysfunktion und Kompression des linken Ventrikels mit einer Füllungseinschränkung sowie schließlich zu einem Herzversagen.⁶

1.1.1 Definition

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als ein in Ruhe in den Pulmonalarterien gemessener chronisch erhöhter Druck. In der A. pulmonalis liegt der normale Druck bei systolisch 20 mmHg und diastolisch 7 mmHg, der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) bei etwa 12 mmHg.⁷ Von einer Hypertonie wird bei Überschreiten dieser Werte gesprochen, der definierte Grenzwert des mPAP liegt bei ≥ 25 mmHg.⁸ Eine echokardiographische Untersuchung mit Messung des systolischen PAP (sPAP) durch den CW-Doppler dient bei erhöhten Werten als Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie, die Diagnose muss allerdings durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit invasiver Druckmessung bestätigt werden.⁹ Im fetalen Kreislauf entspricht der Druck in den Pulmonalarterien etwa dem systemischen Blutdruck, nach der Geburt fällt er ab und nähert sich nach 2-3 Monaten Werten an, die mit den Werten Erwachsener vergleichbar sind.¹⁰ Ab dem 3. Lebensmonat gilt bei reifgeborenen Säuglingen ebenfalls ein mPAP ≥ 25 mmHg als definierter Grenzwert für die pulmonale Hypertonie.^{10,11} Voraussetzung für diese Definition ist ein gleichmäßiger Blutfluss in allen Segmenten der Lungenflügel und eine Messung des Drucks auf Meereshöhe.¹¹ Das mögliche Vorliegen einer pulmonal hypertensiven Gefäßerkrankung (PVHD) kann nur durch diese Druckmessung allerdings nicht bestätigt oder ausgeschlossen werden.¹¹

Die Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) beschreibt eine präkapillare Form der PH, die zusätzlich zum mPAP ≥ 25 mmHg einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR)

> 3 Wood Units (WU) sowie einen normwertigen Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg aufweist.^{6,9} Bei Kindern sollte der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) auf die Körperoberfläche (in m^2) bezogen werden, eine Erhöhung wird daher als $PVR > 3 WU \times m^2$ definiert.¹⁰

1.1.2 Klassifikation

Die Einteilung der Pulmonalen Hypertonie erfolgt aktuell nach der beim fünften weltweiten Symposium für pulmonale Hypertonie im Jahr 2013 in Nizza erarbeiteten WHO-Klassifikation (Tabelle 1¹²). Diese neue Klassifikation beinhaltet viele aus vorherigen Systematiken bestehende Teile, die durch Anpassungen und Neuerungen bezüglich der Erkenntnisse der letzten Jahre ergänzt wurde.¹² Ausgehend vom Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI), die mittels neuer Klassifikation (Panama Classification System) auf die phänotypische Heterogenität der pulmonalen Hypertonie bei Feten bis Jugendlichen hinweisen, wurden außerdem Aspekte der kindlichen PH in das System übernommen, um eine gleichermaßen für Kinder und Erwachsene geltende Klassifikation zu schaffen.¹³ Das Panama Classification System soll heterogene und spezielle Krankheiten, die vor allem oder sogar nur im Kindesalter auftreten, chromosomale und genetische Syndrome, den Einfluss von Entwicklungsmechanismen und mit pädiatrischer PH assoziierte Faktoren einschließen und in der Klassifikation berücksichtigen.¹³ Das so entwickelte System ist ein Beginn für eine eigenständige Klassifikation für pädiatrische PH, es muss allerdings noch weiter getestet und bestätigt werden.¹³

Im Rahmen dieser Diplomarbeit geht es aufgrund der gesammelten Daten hauptsächlich um die PAH assoziiert mit angeborenen Herzfehlern (PAH-CHD) und die idiopathische PAH (IPAH), die beide der Gruppe 1 der nachfolgenden WHO-Klassifikation zuzuordnen sind, sowie die mit bronchopulmonaler Dysplasie assoziierte PH (PH-BPD), die zur pulmonalen Hypertonie aufgrund entwicklungsbedingter Lungenerkrankungen (Gruppe 3) gehört.¹² Diese Formen der pulmonalen Hypertonie entsprechen den bei Kindern am häufigsten vorkommenden Ätiologien.¹⁰

Tabelle 1: Klinische WHO-Klassifikation der PH (mod. nach Simonneau et al.¹²)

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1. Idiopathische PAH (IPAH)
1.2. Hereditäre PAH (HPAH)
1.2.1. BMPR2 Mutationen
1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3-Mutationen
1.2.3. Unbekannte Mutationen
1.3. Medikamenten- und Toxininduziert
1.4. PAH assoziiert mit:
1.4.1. Bindegewebserkrankungen
1.4.2. HIV-Infektion
1.4.3. Portaler Hypertension
1.4.4. Kongenitale Herzfehler (PAH-CHD)
1.4.5. Schistosomiasis
1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und / oder pulmonal kapillare Hämangiomatose (PCH)
1". Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie in Folge von Erkrankungen des linken Herzens
2.1. Systolische Dysfunktion des linken Ventrikels
2.2. Diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels
2.3. Erkrankungen der Herzklappen
2.4. kongenitale / erworbene linksventrikuläre Ein- / Ausflusstraktobstruktionen und kongenitale Kardiomyopathien
3. Pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen und / oder Hypoxie
3.1. Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen

3.3. andere Lungenerkrankungen mit gemischten restriktiven / obstruktiven Mustern

3.4. Atemstörungen im Schlaf

3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome

3.6. Chronische Höhenexposition

3.7. Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen

4. Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie bei unklaren multifaktoriellen Mechanismen

5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie

5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose

5.3. Stoffwechselerkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4. Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die nach den Ursachen der pulmonalen Hypertonie erstellte WHO-Klassifikation gilt gleichermaßen für Kinder und Erwachsene.¹² In der Häufigkeit unterscheiden sich die Ursachen der pädiatrischen PH allerdings von denen erwachsener Patientinnen und Patienten.¹⁰ Die pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Erkrankungen oder medikamenten- / toxininduziert tritt bei Kindern selten auf, dafür findet sich eine PH-BPD fast nur bei Kindern.⁶ Aktuell überwiegen bei Kindern die idiopathische PAH, die PAH mit kongenitalen Herzfehlern und die pulmonale Hypertonie aufgrund entwicklungsbedingter Lungenerkrankungen, während zum Beispiel eine mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH sehr selten auftritt.^{10,11} Diese Zahlen werden

in umfassenden Registern bestätigt. Laut Untersuchungen des TOPP Register (Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension) von 2008 bis 2010 litten von 362 Patientinnen und Patienten mit bestätigter PH 317 (88 %) an PAH, davon 57 % an IPAH oder HPAH und 36 % an PAH-CHD.^{11,14} Weitere 42 Patientinnen und Patienten wiesen eine mit Lungenerkrankungen und / oder Hypoxie assoziierte PH auf, dabei war die PH-BPD am häufigsten vertreten.¹⁴

Die Höhe des mittleren Drucks in den Lungenarterien wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, dazu gehören das die Lunge durchfließende Herzzeitvolumen (HZV), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der Druck im linken Atrium (P_{LA}), der bei etwa 5 mmHg liegt.¹⁵ Ein pulmonaler Hypertonus kann entstehen, wenn einer oder mehrere dieser Werte erhöht sind, beispielsweise durch eine Mitralstenose (P_{LA} erhöht) oder eine Obstruktion der Lungengefäße (PVR erhöht). Ein Anstieg des HZV führt nur in extremen Fällen zur Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus, verstärkt aber häufig eine von anderen Ursachen ausgehende Druckerhöhung in den Pulmonalarterien.¹⁵ Trotz verschiedener PH-Formen und vielen ungeklärten Ursachen scheinen vor allem vaskuläre Veränderungen wie Vasokonstriktion, Umbau der Gefäßwände mit Proliferation von Endothel- und glatten Muskelzellen und Thrombosen für den erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf verantwortlich zu sein.^{8,16} Die sich eigentlich im Gleichgewicht befindenden Vasokonstriktoren und Vasodilatoren, mitogenen Faktoren und Wachstumsinhibitoren sowie pro- und antithrombotischen Determinanten scheinen in gestörten Verhältnissen zueinander zu stehen und beeinträchtigen damit die Homöostase.¹⁶ Auslöser für das Ungleichgewicht sind wahrscheinlich Verletzungen oder durch unterschiedliche Noxen oder genetische Dispositionen entstandene pulmonale Endothelzell dysfunktionen.¹⁶

1.1.4 PAH bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (PAH-CHD)

Kongenitale Herzfehler gehören mit etwa einem Drittel aller schweren angeborenen Anomalien zu den häufigsten Organfehlbildungen der Neugeborenen.¹⁷ Die Prävalenz variiert weltweit je nach Studienlage, als Näherungswert wird allerdings ein Wert von 8 auf 1000 Lebendgeburten akzeptiert, von denen 4-15 % im Verlauf eine pulmonalarterielle Hypertonie entwickeln.^{17,18} Diese Form der PAH, eine der wichtigsten Ätiologien bei Kindern, ist ein komplexes Krankheitsbild, das morphologisch

und hämodynamisch ein breites Spektrum der Schweregrade zeigt.¹⁹ Oft entsteht die Krankheit aufgrund systemisch-pulmonaler (= Links-Rechts-) Shunts, seltener können auch Erkrankungen des linken Herzens zur Entwicklung einer PH führen.¹⁸ Durch große Fortschritte in Diagnostik, Management und Behandlung von CHD während der letzten Jahrzehnte, sank die Prävalenz für PAH-CHD in den westlichen Ländern und immer mehr Kinder mit CHD überleben bis ins Erwachsenenalter.¹⁸

Bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler und Links-Rechts-Shunt, die eine pulmonalarterielle Hypertonie entwickeln, lassen sich die Läsionen in zwei Gruppen unterteilen, die für Beginn und Verlauf der pulmonalen Gefäßerkrankung entscheidend sind.⁶ Prätrikuspide Läsionen wie ein Vorhofseptumdefekt (ASD) führen zu Links-Rechts- oder bidirektionalen Shunts mit niedrigem Druckniveau, die eine Volumenbelastung des rechten Herzens und Lungenkreislaufs zur Folge haben können.^{6,19} Ein direkter oder mittelfristiger Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks ist nicht nachgewiesen, im höheren Lebensalter entwickeln sich dennoch bei 6-17 % eine PAH. Das Risiko dafür hängt von der Größe der Läsion, aber auch von der Dehnbarkeit der Ventrikel ab.^{6,19} Posttrikuspide Läsionen wie ein großer Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder ein Persistierender Ductus Arteriosus (PDA) bilden Links-Rechts-Shunts bei hohem Druckniveau und führen so zu einer Volumenbelastung des linken Herzens und Lungenkreislaufs.⁶ Bei größeren Defekten erhöht sich der Blutdruck im pulmonalen Gefäßsystem bis das Druckniveau des systemischen Kreislaufs erreicht ist, daher führen diese Läsionen schon in den ersten Lebensjahren zur Entstehung einer PAH.¹⁹ Ohne eine adäquate Behandlung entwickeln ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit posttrikuspiden Läsionen durch einen Umbau der pulmonalen Gefäßwände und damit einhergehende Unterfunktion einen deutlichen Anstieg des PVR und schließlich eine Shuntumkehr zum Rechts-Links-Shunt, das sogenannte Eisenmenger-Syndrom.¹⁹ Komplexe Herzfehler (beispielsweise eine Transposition der großen Arterien, ein univentrikuläres Herz oder ein atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)) weisen gegenüber kleineren Defekten (VSD, ASD) eine deutlich höhere Mortalität auf.¹⁸ Die Unterteilung der PAH-CHD erfolgte zu Beginn anhand der anatomisch-pathophysiologischen Kriterien und bezog sich auf den Herzfehlertyp, die Richtung des Shunts, die Läsionsgröße (anatomisch / hämodynamisch), assoziierte kardiale oder extrakardiale Fehlbildungen und den Status bezüglich einer Korrektur.²⁰ Diese präzise Einteilung schien für den

klinischen Gebrauch zu komplex und wurde daher beim Symposium in Nizza 2013 ebenfalls überarbeitet.²⁰ Die aktuell geltende Klassifikation ist in Tabelle 2¹⁹ dargestellt. Sie behandelt vorrangig klinische Aspekte der PAH-CHD.¹⁹

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der PAH-CHD (mod. nach Kozlik-Feldmann et al.¹⁹)

1. Eisenmenger-Syndrom
Inkludiert alle großen intra- und extrakardialen Defekte mit initial systemisch-pulmonalem Shunt, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einem starken Anstieg des PVR sowie darauffolgend einem bidirektionalen Shunt oder einer vollständigen Shuntumkehr (pulmonal-systemisch) kommt. Klinisch zeigen sich in der Regel eine Zyanose, sekundäre Erythrozytose und Multiorganbeteiligung. Die posttrikuspiden Shunts (z.B. VSD, PDA) verlaufen schneller und führen früher zu Shuntumkehr und Eisenmenger-Syndrom als prätrikuspide (z.B. ASD) Läsionen.
2. PAH assoziiert mit systemisch-pulmonalen Shuntverbindungen
<ul style="list-style-type: none">• korrigierbar (operativ oder percutan intravaskuläre Verfahren)• nicht-korrigierbar
Inkludiert moderate bis große Defekte mit systemisch-pulmonalem Blutfluss und geringer Erhöhung des PVR. Klinisch tritt keine Ruhe-Zyanose auf.
3. PAH bei kleinen/zufällig auftretenden kongenitalen Herzfehlern
Deutlich erhöhter PVR bei kleinen, hämodynamisch nicht relevanten Defekten, die nicht Ursache für die PVR-Erhöhung sind. Klinisch ähnliches Bild ist wie die IPAH (Überlappung IPAH und PAH-CHD), ein Shuntverschluss ist kontraindiziert.
4. PAH nach Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers
Der angeborene Herzfehler ist repariert, postoperativ besteht kein hämodynamisch wirksamer Shunt. Die PAH allerdings persistiert oder kehrt nach einigen Monaten / Jahren zurück bzw. bildet sich neu aus. Ursächlich dafür wird angenommen, dass sich die Veränderungen der pulmonalen Gefäße bereits im irreversiblen Stadium befinden. Der klinische Verlauf ist oft aggressiv.

1.1.5 Idiopathische PAH

Die idiopathische Form der pulmonalarteriellen Hypertonie wird auch primäre Form genannt.²¹ Sie ist durch eine Proliferation von Intima und Tunica muscularis in den Lungengefäßen und weitere vaskuläre Umbauprozesse gekennzeichnet, während das Herz im Verhältnis normal groß bleibt und nicht ebenfalls proliferiert.²¹ Klinisch zeigt sich die idiopathische PAH meist erst unspezifisch, bei Säuglingen kann zum Beispiel eine Trinkschwäche ein erster Hinweis sein.²¹ Größere Kinder und Jugendliche merken eine schnelle Erschöpfung, Leistungseinschränkung und Dyspnoe und können auch mal synkopieren.²¹ Im fortgeschrittenen Stadium der IPAH zeigen sich Ödeme und Stauung aufgrund der fortschreitenden Rechtsherzinsuffizienz.²¹ Die Prognose ist bei einer idiopathischer PAH deutlich schlechter einzuschätzen als bei Patientinnen und Patienten mit einer PAH-CHD, da sich die Therapie vor allem auf die Symptomlinderung bezieht, es aber keine Grunderkrankung gibt, die behandelt werden kann.²¹

1.1.6 PH-BPD

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine Erkrankung der Frühgeborenen, die nach einem Atemnotsyndrom auftreten kann und durch die die Neugeborenen während ihrer ersten Lebenswochen eine Sauerstofftherapie benötigen.²² Charakteristische radiologische Veränderungen dieser Erkrankung beinhalten überblähte Lungen mit verstreuten Arealen von Atelektasen und Emphysem, definitionsgemäß wird die Sauerstofftherapie außerdem über den 30. Lebensstag hinaus benötigt.²³ Risikofaktoren für die Entstehung einer BPD sind ein geringes Geburtsgewicht, möglicherweise begleitet von intrauterinen Wachstumsstörungen, Anomalien der Plazenta oder intraamniotischen Infektionen.²⁴ Es können aber auch verschiedene postnatale Faktoren, wie eine maschinelle Beatmung, die Toxizität des erhöhten Sauerstoffangebots und prä- oder postnatale Infektionen eine Rolle bei der Entwicklung der Erkrankung spielen.²² Diese Einflüsse auf die strukturell und funktionell noch unreife Lunge führen nach der Geburt zu einem beeinträchtigten Wachstum der Gefäße und einer gestörten Alveogenese, verbunden mit Änderungen in der Funktion, bestehend aus einem erhöhten Tonus, einer veränderten Vasoreaktivität und Stoffwechselstörungen sowie Änderungen der Struktur durch ein Wachstum

der glatten Muskelzellen und veränderter Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix.^{11,24} Die resultierende Verkleinerung der zum Gasaustausch verfügbaren Fläche führt zu einer prolongierten Sauerstofftherapie, die Umverteilung des Blutflusses als Reaktion auf eine Infektion verändert sich, die körperliche Belastbarkeit ist eingeschränkt und es kann in Folge zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie kommen.¹¹ Durch die genannten Risikofaktoren sind es hauptsächlich die sehr früh geborenen Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht, die eine pulmonale Hypertonie aufgrund ihrer geschädigten Lunge entwickeln, allerdings entsteht die Erkrankung auch immer mal wieder bei Kindern, die nur leicht verfrüht zu Welt kommen und im Verlauf eine Wachstumsverzögerung aufweisen.²⁴ Mittlere bis schwere Formen der BPD führen bei etwa einem Viertel der betroffenen Kinder zu einer pulmonalen Hypertonie, ausgelöst durch eine endotheliale Dysfunktion aufgrund entzündlicher Prozesse und Sauerstofftoxizität in Kombination mit oft wiederkehrender alveolärer Hypoxie.²⁴ Besonders in den ersten sechs Monaten nach der Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie ist bei den betroffenen Kindern oft ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko zu beobachten, dies ist durch die respiratorische Insuffizienz aufgrund der Hypertonie begründet, die schließlich zu einem Atemstillstand führt.²³

1.1.7 Klinische Symptomatik

Kinder mit pulmonalarterieller Hypertonie weisen klinisch ein sehr variables und in verschiedenen Altersgruppen unterschiedliches Krankheitsbild auf.^{25,26} Bei Säuglingen können eine oft durch Schreiattacken ausgelöste und ausgeprägte Zyanose sowie Trinkschwäche, Erbrechen und eine Gedeihstörung oder Entwicklungsverzögerung Hinweis auf die Erkrankung sein.²⁵ Mit zunehmendem Alter entsprechen die vorherrschenden Symptome eher einer kardiopulmonalen Belastung, gekennzeichnet durch eine relative Linksherzinsuffizienz mit reduziertem Schlagvolumen und einer ausgeprägten Rechtsherzinsuffizienz.²⁶ Die Betroffenen haben mit vermehrter Müdigkeit und Belastungsdyspnoe zu kämpfen, weitere klinische Zeichen können asthmaähnlichen Symptomen gleichen.²⁶ Wie an pulmonaler Hypertonie erkrankte Erwachsene⁸ leiden ältere Kinder und Jugendliche nicht nur unter diesen Symptomen, sondern beschreiben auch Schwindel und Synkopen, die aufgrund reduzierter

pulmonaler und zerebraler Durchblutung auftreten können.²⁵ Unabhängig vom Alter der Betroffenen kann sich eine belastungsbedingte Zyanose zeigen, die zu einem späteren Zeitpunkt in eine Ruhezyanose übergehen kann, häufig begleitet von Übelkeit und Brustschmerzen.²⁶ Die bei einer Eisenmenger-Reaktion mit Shuntumkehr bestehende chronische Hypoxie lässt sich durch Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger erkennen.²⁵ Eine allgemeine Symptomatik wie Appetitlosigkeit, Blässe und Lethargie ist oft Begleiter des Krankheitsbildes bei Kindern und Jugendlichen.²⁶ Besonders bei ansonsten ungeklärter Luftnot, synkopalen Anfällen und Anzeichen einer möglichen Rechtsherzinsuffizienz durch venöse Stauung mit Hepatomegalie, peripheren Ödemen oder Aszites, sollte immer an eine pulmonalarterielle Hypertonie gedacht werden.⁹ Auskultatorisch kann ein lauter, bei Kindern häufig auch gespaltener 2. Herzton über der Pulmonalklappe gehört werden.²⁶ Weist der rechte Ventrikel bereits eine Dilatation auf, kann meist ein systolisches Geräusch über der Trikuspidalklappe (relative Trikuspidalinsuffizienz) und möglicherweise ein diastolisches Graham-Steell-Geräusch als Zeichen einer relativen Pulmonalinsuffizienz über der Pulmonalklappe dokumentiert werden.^{8,26}

1.1.8 Diagnostik der pädiatrischen PAH

Die Diagnose pulmonalarterielle Hypertonie wird bei Kindern und Jugendlichen oft erst spät gestellt, da die ursprüngliche Symptomatik leicht fehlinterpretiert und anderen Krankheitsbildern zugeordnet wird, wie beispielsweise Synkopen der Epilepsie und die Dyspnoe einem Asthma bronchiale.²⁵ Diese Verzögerungen sowie die auf einige spezialisierte Zentren limitierten Erfahrungen sprechen dafür, einen wie in den ESC/ERS Guidelines für Diagnostik und Therapie der Pulmonalen Hypertonie²⁷ vorgestellten Algorithmus (Abbildung 1²⁷) und standardisierte Protokolle für die Diagnostik und Verlaufskontrollen zu etablieren.²⁸ Die Schwierigkeiten von Diagnostik, Behandlung und Verlaufskontrollen bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie liegen vor allem bei der Früherkennung ohne spezifische Symptomatik, der Vielschichtigkeit der zugrunde liegenden Ätiologie und einem grundsätzlichen Mangel an Studien und Daten, um die klinischen und therapeutischen Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen zu unterstützen.²⁸



CT = Computer-Tomographie
 EKG = Elektrokardiogramm
 HIV = Humanes Immunschwäche-Virus
 mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck
 PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie
 PAWP = pulmonary artery wedge pressure = Lungenkapillarenverschlussdruck
 PH = Pulmonale Hypertonie
 PVOD / PCH = pulmonary veno-occlusive disease or pulmonary capillary hemangioma = pulmonale veno-okklusive Erkrankung oder pulmonales kapilläres Hämangiom
 PVR = pulmonary vascular resistance = pulmonaler Gefäßwiderstand
 V / Q = Ventilation / Perfusion

Abbildung 1: Diagnostik-Algorithmus (mod. nach Galiè et al.²⁷)

Die umfassenden Untersuchungen für die Diagnosestellung beinhalten vor allem eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und kardiale MRT zur Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse der betroffenen Patientinnen und Patienten.²⁸ Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ist für die Messung der Druckwerte des rechten Herzens und die Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie obligat.²⁸ Die grundlegende und erweiterte Basisdiagnostik setzt sich aus ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung, funktioneller Klassifizierung, EKG, Thorax-Röntgen und einigen funktionellen Tests wie zum Beispiel ein 6-Minuten-Gehtest oder ein Lungenfunktionstest zusammen.^{25,28}

• Funktionelle Klassifizierung

Zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit und der subjektiven Beeinträchtigung durch die pulmonale Hypertonie werden funktionelle Klassifizierungen verwendet, diese basieren auf den grundlegenden Einteilungen der WHO oder der New York Heart Association (Tabelle 3²⁹).²⁸ Sind die Betroffenen allerdings sehr junge Kinder oder Kinder mit einer verzögerten Entwicklung, die durch assoziierte Syndrome entstehen kann, kann eine Einteilung nach der allgemeinen funktionellen Klassifizierung problematisch werden.²⁸ Für Kinder sollte daher die in Tabelle 4²⁸ dargestellte Einteilung verwendet werden, da diese sich auf Merkmale verschiedener Altersgruppen bezieht und auf altersgerechte Beobachtungspunkte verweist.²⁸

Tabelle 3: Klassifikation der New York Heart Association (mod. nach Hoppe et al.²⁹)

NYHA I	Keine Symptomatik bei alltäglicher körperlicher Aktivität und keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
NYHA II	Symptome bei alltäglicher körperlicher Aktivität mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
NYHA III	Symptome bei geringer körperlicher Aktivität mit einer deutlichen Einschränkung der Leistungsfähigkeit.
NYHA IV	Symptome bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe mit folgender Bettlägerigkeit.

Tabelle 4: Pädiatrische funktionelle Klassifikation (mod. nach Köstenberger et al.²⁸)

Alter / Klasse	0 - 0,5 Jahre	0,5 – 1 Jahre	1 – 2 Jahre	2 – 5 Jahre	5 – 16 Jahre
I	asymptomatisch, Wachstum in eigenen Perzentilen normal, keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit				
	Kopfkontrolle ↑, gesteigerter Körpertonus 0 - 3 Monate, Sitzen mit Unterstützung	Sitzen, Greifen, mobil, erste Stehversuche, Krabbeln, Spielen	Stehen, Laufbeginn oder läuft, Klettern	normaler Kindergarten-/Schulbesuch, Sport treiben mit Schulkameraden	
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, übermäßige Dyspnoe und Ermüdung. Verzögerte physische Entwicklung / verzögertes Erreichen von Meilensteinen der Entwicklung. Weiteres Wachstum in eigenen Perzentilen.				
				Kindergarten-/Schulbesuch 75 % anwesend, kein Brustschmerz	
IIIa	deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, übermäßige Müdigkeit. Rückläufige Entwicklung von schon erlernten physischen Aktivitäten, in Ruhe komfortabel. Geringe Aktivitäten führen zu übermäßiger Müdigkeit / (Prä-)Synkopen				
	leise, wenig Appetit, braucht regelmäßig Schlaf, Wachstum beeinträchtigt, braucht medizinische Aufmerksamkeit			Kindergarten-/Schulbesuch beeinträchtigt, < 50% anwesend	
		Zögerlich, nicht unternehmungslustig, kein Krabbeln	Widerstreben gegenüber Spielen	kein Treppensteigen, kein Spielen mit Freunden	kein Sportversuch
IIIb	Wachstum erheblich eingeschränkt, wenig Appetit, Ergänzungsnahrung. Geringe Aktivitäten führen zu übermäßiger Müdigkeit / (Prä-)Synkopen. Plus Merkmale von IIIa				
				Kindergarten- / Schulbesuch nicht möglich, zuhause mobil, braucht Rollstuhl außerhalb von zuhause	
IV	Keine körperliche Leistung möglich ohne übermäßige Dyspnoe / Müdigkeit / Synkope, keine Interaktion mit Familie, Synkope / Rechtsherzinsuffizienz. Plus Merkmale von III				
				Kindergarten- / Schulbesuch nicht möglich, Rollstuhlpflichtig, keine Interaktion mit Freunden	

• EKG

Besonders bei der Erstdiagnostik der pulmonalen Hypertonie spielt das EKG eine wichtige Rolle für die Aufdeckung möglicher Rhythmusstörungen und Zeichen einer Rechtsherzbelastung.^{25,30} Oft zeigt sich eine über das Säuglingsalter hinaus bestehende und damit als pathologisch einzustufende Abweichung der elektrischen Herzachse nach rechts, dazu kommt eine Dilatation des rechten Vorhofs und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie mit sekundären Veränderungen der T-Welle.³⁰ Im Verlauf der Erkrankung kann außerdem ein sogenanntes P-pulmonale auftreten.²⁶ Die EKG-Veränderungen können zwar einen Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie geben, sie stellen allerdings nicht den Schweregrad der Erkrankung dar.²⁸ Grundsätzlich kann ein normales EKG eine pulmonalarterielle Hypertonie nicht ausschließen, daher sind Sensitivität und Spezifität des EKGs bei der PAH als limitiert anzusehen.^{28,30}

• Thorax-Röntgen

Eine grundlegende Röntgenaufnahme des Thorax ist ein wichtiges diagnostisches Mittel, um mögliche Skelettanomalien oder eine parenchymale Lungenerkrankung gleich zu Beginn der Diagnostik auszuschließen.³⁰ Zu Beginn der Erkrankung ist im Röntgenbild häufig nur unspezifisch ein leicht vergrößertes Herz zu erkennen.²⁶ Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigen je nach Ausprägung der Erkrankung eine Vergrößerung des rechten Atriums und Ventrikels, dilatierte zentrale Lungenarterien sowie Hinweise auf den Verlust peripherer Blutgefäße.^{28,30} Ebenso wie die beschriebenen Veränderungen im EKG geben die radiologischen Veränderungen keinen Hinweis auf den Schweregrad der vorliegenden pulmonalen Hypertonie und müssen daher im Verlauf nicht zwingend kontrolliert werden.²⁸

• Lungenfunktionstest und Belastungsuntersuchungen

Sind die Kinder bei Diagnosestellung mit mindestens acht Jahren alt genug, um bei einer Untersuchung zu kooperieren, sollte ein Lungenfunktionstest im Rahmen einer Spirometrie oder im Idealfall eine Ganzkörper-Plethysmographie durchgeführt werden.²⁸ Dies ermöglicht, mögliche zugrunde liegende oder gleichzeitig auftretende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankungen auszuschließen.²⁸ Besonders

bei fortgeschrittener Erkrankung können Störungen der mechanischen oder gasaustauschenden Eigenschaften der Lunge vorliegen und somit zu einer verstärkten Belastung führen.³⁰ Gleichzeitig kann das Vorliegen von respiratorischen Komorbiditäten, Lufteinschlüssen oder Atelektasen zusätzlich auch zu einer mangelnden Übereinstimmung von Ventilation und Perfusion führen und damit die klinische Darstellung der pulmonalen Hypertonie verschlechtern.^{28,30} Belastungstests wie etwa der 6-Minuten-Gehtest oder eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung dienen einer objektiven Einschätzung der anamnestisch durch die erkrankten Kinder oder ihre Eltern angegebenen Belastbarkeit.²⁵

• **Transthorakale Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie dient weiterhin als wichtigste nicht-invasive Untersuchungstechnik, um das mögliche Vorliegen einer PH einzuschätzen.⁹ Als initiale Untersuchung wird sie für die Beurteilung von Struktur und Funktion beider Herzhälften genutzt, wodurch zum Beispiel Vorhof- oder Kammervergrößerung und systolische oder diastolische Dysfunktionen gesehen werden können.³⁰ Auch die Erkennung von potenziellen Ursachen für die pulmonale Hypertonie wie zum Beispiel Klappenvitien, linksventrikuläre Erkrankungen oder ein schwerer angeborener Herzfehler ist möglich.³⁰

Die spezifische Untersuchung der PH mittels Echokardiographie und die Möglichkeiten für eine Nutzung als diagnostisches Mittel zur Erkennung der Erkrankung wird in Kapitel 1.2.4 genauer erklärt.

• **Kardiale MRT**

Die kardiale MRT entwickelt sich ebenfalls als wichtiges diagnostisches Mittel zur Erkennung einer pulmonalen Hypertonie und sollte bei der initialen Abklärung mit einbezogen werden.²⁸ Damit allerdings keine weitere Belastung für das Kind auftritt, wird die Untersuchung nur empfohlen, wenn sie ohne eine Sedierung durchführbar ist. In Ausnahmefällen müssen die Informationen der MRT-Untersuchung gegen das Risiko der notwendigen Anästhesie abgeschätzt werden.^{6,28} Ein weiterer limitierender Faktor ist die noch begrenzte Studienlage zum Einsatz der kardialen MRT bei pädiatrischer PH.³⁰ Generell kann mit der MRT das Herz nicht nur bezogen auf

Volumen, Muskelmasse und globaler Pumpfunktion sehr gut beurteilt, sondern auch Durchblutungsgeschwindigkeiten und metabolische Eigenschaften des Myokards und die Durchblutung der Lungenarterien gemessen werden.³⁰ Daher gilt sie als Goldstandard für die Evaluierung besonders des rechten Herzens.²⁸ Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit eignet sich die MRT besonders für Folgeuntersuchungen, um mögliche Veränderungen des rechten Ventrikels früh zu erkennen.²⁸

• **Herzkatheteruntersuchung**

Eine Herzkatheteruntersuchung ist trotz Weiterentwicklung und vieler Vorteile nicht-invasiver bildgebener Verfahren für die Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie nach wie vor unerlässlich, da nur mit der invasiven Untersuchung des rechten Herzens der als Definition festgelegte Parameter $mPAP \geq 25$ mmHg gemessen werden kann.³⁰ Die Unterform PAH mit den weiteren Werten $PAWP \leq 15$ mmHg und $PVR > 3$ WU wird ebenfalls mit dieser Untersuchung bestätigt.²⁸ Auch wenn die Diagnose der pulmonalen Hypertonie gestellt ist, wird der Herzkatheter weiterhin für die Steuerung des Managements und die Kontrolle des Therapieverlaufs benötigt.³⁰ Die ausführliche Untersuchung schließt außerdem eine Katheteruntersuchung des linken Herzens mit ein, damit mögliche Erkrankungen dieser Herzseite als Auslöser für die pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden können.²⁸ Grundlegend wird bei der Katheteruntersuchung zwischen der prä- und postkapillären PH unterschieden, es erfolgt eine Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung und eine Bewertung der Gefäßreaktivität, um die effektivste PH-spezifische medikamentöse Therapie auszuwählen.²⁸ Leiden die betroffenen Kinder an einer PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, wird während der Untersuchung der prä- oder post-trikuspide Shunt gemessen und anhand dessen die Entscheidung für oder gegen eine operative Versorgung gefällt.²⁸ Während der Untersuchung erhobene wichtige Parameter sind systolischer, diastolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck, die im Vergleich zum gleichzeitig gemessenen systemischen arteriellen Druck angegeben und interpretiert werden sollten.²⁸ Weitere wichtige Basiswerte schließen den Druck im rechten Vorhof, die gemischt venöse und systemische Sättigung, den pulmonalvaskulären und systemischen Widerstand sowie den Lungenkapillarenverschlussdruck mit ein.³⁰ Besteht der Verdacht auf pulmonal-systemische Shunts, wird die Sättigung in allen vier Herzhöhlen gemessen.³⁰ Die Risiken und Gefahren

für Komplikationen bei einer Herzkatheteruntersuchung bestehen bei Kindern vor allem aufgrund der benötigten Allgemeinnarkose, die daher grundsätzlich von in der Kinderanästhesie ausgebildeten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden sollte.³⁰ Angesichts dieser Narkose müssen Risiko und Nutzen von invasiven Eingriffen besonders bei Kindern in jedem Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.²⁸

1.1.9 Therapie

Durch zahlreiche Studien und Entwicklungen von PH-spezifischer Medikation in den letzten Jahren können deutliche Verbesserungen bei der Behandlung und der Prognose der pulmonalen Hypertonie erzielt werden.³¹ Trotzdem bleibt sie eine schwere, nicht-heilbare Krankheit, die besonders bei Kindern nach wie vor mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht.³¹ Als grundlegende Therapieziele gelten meist die Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität und das Aufhalten der Krankheitsprogredienz.²⁵ Dafür werden eine pulmonalarterielle Vasodilatation, im Idealfall mit Entzündungshemmung und Rückumbau, die Verminderung von Druck auf den rechten Ventrikel und seine Unterstützung sowie das Verhindern von koronaren Ischämien und Herzversagen in Angriff genommen.⁶

Generell wird die Therapie in die PAH-spezifische und die unterstützende Therapie aufgeteilt. Diese Unterstützung dient der Behandlung bzw. Verhinderung einer möglichen Rechtsherzinsuffizienz und beinhaltet neben der Gabe von Sauerstoff die Anwendung von Diuretika, Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten und Antikoagulantien.³¹ Für die Anwendung der unterstützenden Therapeutika stehen allerdings keine eigenen oder nur wenig aussagekräftige Studien zur Verfügung, daher muss der Einsatz dieser Medikamente immer individuell überlegt und beurteilt werden.³¹ Die Entwicklung zielgerichteter medikamentöser Therapien verbessert die Prognose der pulmonalen Hypertonie besonders bei Erwachsenen, für die inzwischen fünf verschiedene Klassen von Medikamenten für die Behandlung zugelassen sind. Dazu gehören Calciumkanal-Blocker, Prostacyclin-Analoga, Phosphodiesterase-5-Hemmer, Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten und Guanylatcyclase-Stimulatoren.⁶ Da es kaum Studien für die Anwendung bei Kindern gibt, sind nur einige dieser Medikamente offiziell bei Kindern zugelassen, die anderen können nur im off-label-use zur Verwendung kommen.⁶ Aus diesem Grund muss die Art der Therapie bei

Kindern und Jugendlichen ganz genau durchdacht und anhand internationaler Empfehlungen ausgewählt werden, da auch je nach Ursache der pulmonalen Hypertonie unterschiedliche Therapiestrategien notwendig sind.⁶ Die Auswahl der Therapie und die Prognoseabschätzung hängt zudem von dem individuellen Risiko eines letalen Ausgangs ab. Die für die Risikostratifizierung genutzten Kriterien sind ein klinischer Hinweis auf eine bestehende Rechtsherzinsuffizienz, eine Progression der Symptome, bestehende Synkopen, Wachstum und eine Verzögerung der Entwicklung, die funktionelle WHO-Klasse (III oder IV), Biomarker, Echokardiographie und Parameter der Hämodynamik.¹¹

• Therapie der PAH-CHD

Therapie der Wahl ist eine rasche operative Versorgung des angeborenen Herzfehlers, falls dies möglich ist.²⁵ Um die Druckbelastung des pulmonalen Gefäßsystems so gering wie möglich zu halten, wird die Korrektur bei den betroffenen Kindern meist innerhalb der ersten sechs Lebensmonate durchgeführt.⁶ Die Operabilität wird durch Druck-, Shunt- und Widerstandsverhältnisse der vorliegenden Erkrankung bestimmt.²⁵ Es gibt immer wieder schwere Fälle von PAH-CHD, zum Teil mit bereits bestehendem Eisenmenger-Syndrom, in denen betroffene Kinder erst nach dem optimalen Alter für die operative Korrektur in einer Klinik vorstellig werden, da sie entweder aus einem Land mit weniger medizinischen Ressourcen kommen oder der Herzfehler im frühen Kindesalter nicht erkannt wurde.⁶ Bei diesen Patientinnen und Patienten ist eine komplette und ausführliche Untersuchung der pulmonalen und systemischen Hämodynamik absolut notwendig, um den Schweregrad und darauf aufbauend mögliche Therapieformen zu erkennen, bei vorhandenem Eisenmenger-Syndrom ist die Mortalität bei einem Shunt-Verschluss deutlich erhöht und sollte deshalb nicht durchgeführt werden.⁶ Patientinnen und Patienten, die bereits bei Diagnosestellung einen deutlich erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand aufweisen (> 6 WU), können von einer medikamentösen Therapie als Vorbereitung auf die Operation profitieren.¹⁹ Sollte sich der Widerstand in den Pulmonalgefäßen bei diesen Kindern trotzdem nicht senken lassen, benötigen sie eine angepasste Vorgangsweise des geplanten Eingriffs.¹⁹ Besonders die Medikamente Sildenafil (Phosphodiesterase-5-Inhibitor) und Bosentan (Endothelin-1-Rezeptor-Antagonist) haben in Untersuchungen von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem

Eisenmenger-Syndrom oder Fontan-Kreisläufen vorteilhafte hämodynamische Auswirkungen gezeigt.¹⁹

• **Therapie der IPAH**

Die idiopathische PAH hat keine Grunderkrankung als Ursache und kann deshalb nicht kausal behandelt werden. Das zügige Fortschreiten der Erkrankung bedeutet allerdings, dass die schnelle Einleitung einer Therapie nach der Diagnosestellung notwendig ist.²⁵ Zur Unterstützung dient ein von Experten entwickelter Algorithmus (Abbildung 2¹¹), der für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit IPAH geeignet scheint.

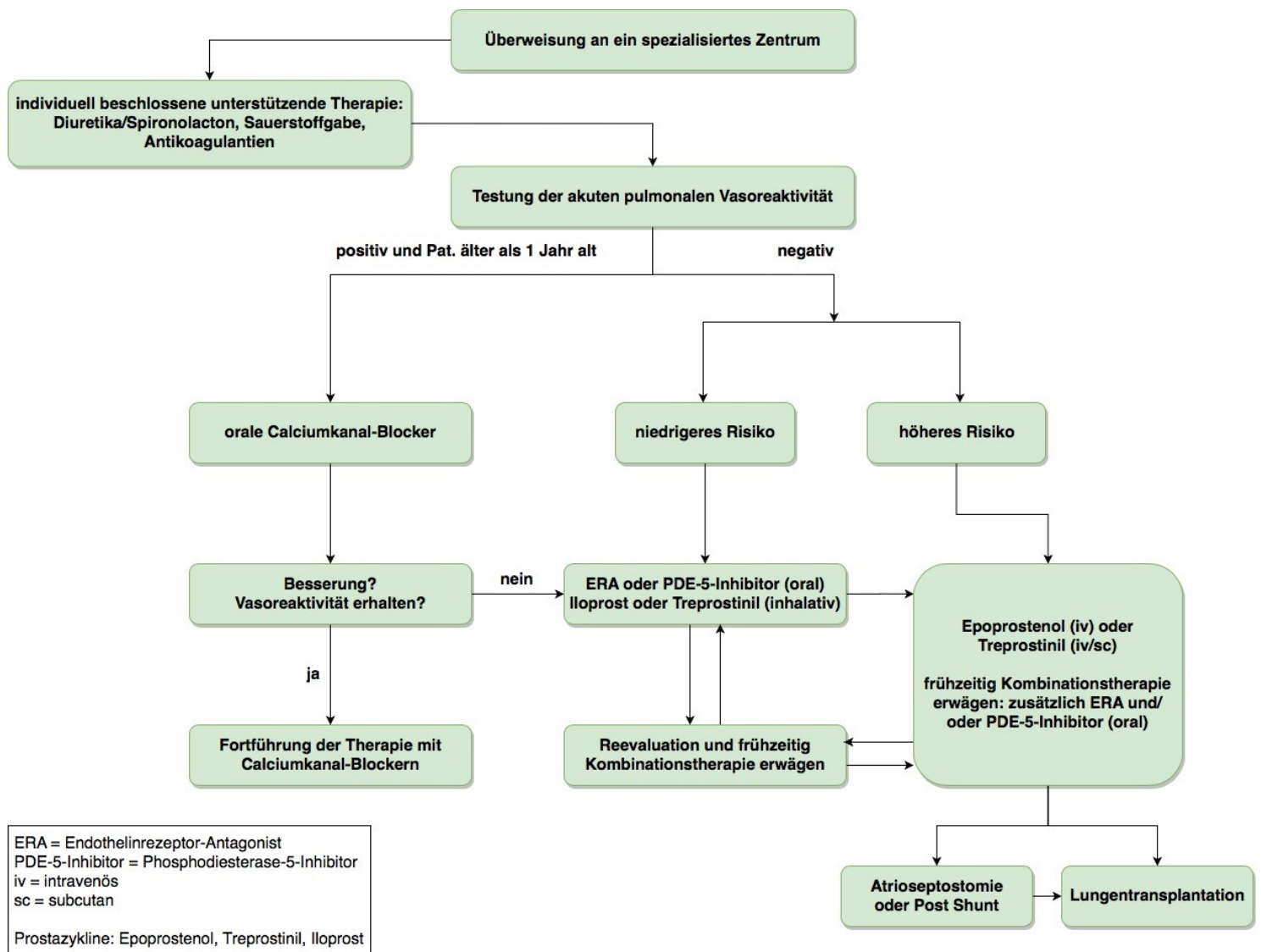


Abbildung 2: Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit idiopathischer PAH (mod. nach Ivy et al.¹¹)

• Therapie der PH-BPD

Bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie muss grundsätzlich auf eine adäquate Beatmung geachtet werden, damit es nicht zu einer Überblähung der Lunge oder zu zu hohen mittleren Atemdrücken kommt, was zu einem Barotrauma führen könnte.²⁴ Zielwerte bei der Beatmung sind ein präduktaler Sauerstoffgehalt von über 85 % und ein CO₂-Wert von 40 - 55 mmHg.²⁴ Weitere wichtige Parameter schließen ein angemessenes Flüssigkeitsmanagement, die Kontrolle des pH-Werts und die Gabe von Vasodilatoren für die Lungengefäße sowie bei Bedarf eine kardiovaskuläre Reanimation mit ein. Hauptaugenmerk liegt dabei auf Erhalt und Unterstützung der kardiovaskulären Funktion.²⁴ Medikamentös kommt vor allem Stickstoffmonoxid (NO) zum Einsatz, das bei etwa der Hälfte der Betroffenen eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung bewirkt. Besteht trotz adäquater medizinischer Therapie eine Hypoxämie, kann eine ECMO (Extra-korporale Membranoxygenierung) zum Einsatz kommen, um eine effektive Oxygenierung und Decarboxylierung zu gewährleisten, gleichzeitig ein mögliches Barotrauma zu verhindern und eine Rechtsherzinsuffizienz zu verbessern.²⁴ Medikamente wie Sildenafil (Phosphodiesterase-5-Inhibitor) können zu einer Verbesserung der Sauerstoffzufuhr und Verringerung der Mortalität führen, sollten aber mit Vorsicht betrachtet werden, da die systemische Wirkung des Medikaments in einer Hypotonie und Verschlechterung der Hypoxie enden kann.²⁴ Ein drohendes Rechtsherzversagen kann mit einer (Wieder-)Eröffnung des Ductus Arteriosus behandelt werden, damit der rechte Ventrikel dekomprimiert wird, Folge ist allerdings eine Abnahme der Sauerstoffsättigung in der unteren Extremität.²⁴ Eine allgemeine Sauerstofftherapie gehört zu der üblichen Behandlung der PH-BPD, die angestrebte arterielle Sauerstoffsättigung liegt bei > 93 % für Frühgeborene und bei > 95 % für alle Säuglinge mit pulmonaler Hypertonie.²⁴ Leiden Kinder unter einer schweren Form der PH-BPD mit offensichtlicher Volumenüberlastung des Herzens, können Diuretika wie Hydrochlorothiazid oder Spironolacton hinzugezogen werden.²⁴ Pulmonale Vasodilatoren bzw. PAH-spezifische Medikamente müssen bei ihrer Anwendung aufgrund des off-label-use regelmäßig kontrolliert und neu beurteilt werden, daher konzentriert sich das Management der pulmonalen Hypertonie bei Lungenentwicklungskrankheiten vor allem auf die Optimierung der systemischen Oxygenierung.²⁴

1.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine Untersuchungsmethode des Herzens und des Perikards mittels Ultraschalltechnik. Dabei werden die reflektierten Schallwellen von ausgesandten Ultraschallimpulsen, also Echos, genutzt, um kardiale Strukturen darzustellen.³² Es handelt sich um eine nicht-invasive diagnostische Maßnahme, mit der das Herz beurteilt werden kann.³³ Bei der Untersuchung wird beispielsweise auf Struktur und Größe der Herzhöhlen, Herzwanddicke und ihre Beweglichkeit sowie Struktur und Beweglichkeit der Herzklappen geachtet.³³ Sie kann entweder durch die Thoraxwand, also transthorakal (TTE), oder aus der Speiseröhre, transösophageal (TEE) genannt, erfolgen.³² Die transösophageale Methode ist invasiv und wird genutzt, um dorsal gelegene Strukturen, wie die absteigende Aorta, die V. cava superior oder das linke Herzohr genauer zu beurteilen.³² Außerdem kann eine detailliertere Darstellung von den Vorhöfen und den Klappen erfolgen.³³ Dies trifft vor allem für Patientinnen und Patienten mit starker Adipositas, Emphysem oder Brustkorbdeformationen zu, bei denen die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographie nur eingeschränkt beurteilbar sein können.³²

1.2.1 Physikalische Grundlagen der Sonographie

„Als Ultraschall werden Schallwellen bezeichnet, deren Frequenz über der menschlichen Hörschwelle liegt.“³⁴ Eine Schallwelle ist eine mechanische Schwingung von Teilchen, die sich im Raum ausbreitet. Der Ultraschall kann also auch als eine mechanische Druckwelle beschrieben werden, die sich im Gewebe ausbreitet.³⁵ Die Amplitude (A) beschreibt den maximalen Druck („Höhe“) der Welle, die Frequenz (f) die Anzahl der Schwingungen in der Einheit Hertz (Hz) und die Wellenlänge (λ) den Abstand zweier nebeneinander gelegener Wellenberge.³⁴ Die Druckwelle besitzt zudem eine bestimmte Ausbreitungs-, also Schallgeschwindigkeit (c) für die gilt: $c = f \times \lambda$.³⁶ Sie ist abhängig von dem Gewebe, in dem sich die Schallwelle ausbreitet, und von Druck und Temperatur, die in diesem Gewebe herrschen. Generell gilt, dass die Schallgeschwindigkeit in festerem Gewebe zunimmt, im Weichteilgewebe liegt sie bei etwa 1500 m/s, im Knochen schon bei 3360 m/s.³⁴ Da die Ausbreitungsgeschwindigkeit je nach spezifischem Medium konstant ist, sind Frequenz und Wellenlänge voneinander abhängig. Sie ändern sich entgegengesetzt, je höher also

die Frequenz ist, desto kleiner ist die Wellenlänge.³⁵ Diese mit der erhöhten Frequenz einhergehende Schwächung der Schallwellen führt zu einer Abnahme der erreichbaren Untersuchungstiefe, aber auch zu einer höheren Auflösung.³⁴ Die räumliche Auflösung wird durch den minimalen Abstand zwischen zwei Objekten, der nötig ist, um diese Objekte noch voneinander zu unterscheiden, bestimmt. Damit eine Differenzierung möglich ist, muss die Wellenlänge kürzer sein als der Abstand zwischen den beiden zu untersuchenden Strukturen.³⁵ Bei Kindern werden je nach Alter unterschiedliche Schallfrequenzen genutzt, da die benötigte Eindringtiefe durch die Körperkonfiguration verschieden ist. So können bei Neugeborenen und Säuglingen beispielsweise Frequenzen von 7,5 – 10 MHz verwendet werden, bei Kleinkindern wird ein Schallkopf mit einer Frequenz von 5 – 7,5 MHz genutzt und bei Schulkindern Frequenzen von 3,5 – 5 MHz.³⁷ Grundsätzlich liegen die beim diagnostischen Ultraschall verwendeten Frequenzen zwischen 2 – 7 MHz, die Wellenlänge im Gewebe entspricht 0,8 – 0,2 mm. Bei intravaskulären Untersuchungen werden Frequenzen bis 40 MHz verwendet.³⁶

Um eine Schallwelle zu erzeugen, wird der sogenannte piezoelektrische Effekt genutzt.³⁴ Piezoelektrische Kristalle im Schallkopf verformen sich bei Stimulation durch eine elektrische Spannung. Durch Anlegen von Wechselspannung ist diese Verformung periodisch und es entstehen mechanische Schwingungen, die Schallwellen.³⁴ Gleichzeitig werden die Kristalle auch durch auftreffende Druckwellen verformt und es entsteht eine messbare elektrische Spannung. Die piezoelektrischen Kristalle können also als Ultraschallsender und -empfänger genutzt werden.³⁴

Trifft eine Ultraschallwelle auf Gewebe, also eine akustische Grenzfläche, treten unterschiedliche Phänomene auf.³⁵ Sie sind in Abbildung 3³⁴ dargestellt. Art und Ausmaß der Interaktion hängt dabei immer von dem untersuchten Gewebe ab.³⁴

Eine Reflexion entsteht, wenn die Ultraschallwelle auf Grenzflächen zwischen Geweben mit unterschiedlicher akustischer Impedanz, also einer unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeit, trifft.³⁴ Aus der Summe der Reflexionen im Gewebe wird das Ultraschallbild erzeugt (siehe Kapitel 1.2.2). Der reflektierte Anteil ist dabei umso größer, je höher die Unterschiede der Impedanz sind. Starke Reflektoren sind zum Beispiel Übergänge von Weichteilgewebe zu Knochen.³⁴ Die Reflexion führt zu einer Abnahme der Ultraschallenergie, bei nahezu 100 %iger Reflexion sind Gegenstände hinter der Grenzfläche nicht mehr erkennbar, sie liegen im sogenannten

Schallschatten. Beispielsweise führt Luft zwischen Schallkopf und Patientin oder Patient zu einer schwachen Schallintensität und damit zu einem schlechten Bild.³⁴

Die Brechung oder auch Refraktion beschreibt eine Änderung der Ausbreitungsrichtung der Schallwelle, wenn diese auf die Grenzfläche zweier Gewebe unterschiedlicher Ausbreitungsgeschwindigkeit trifft.³⁴ Der Einfall- und Ausfallwinkel sind dabei abhängig von dem Verhältnis der akustischen Impedanzen der beteiligten Gewebe.³⁶ Die veränderte Richtung stellt ein Objekt bei der Rückkehr der Welle im Bild an einem anderen Ort dar, es entstehen also leicht Artefakte.³⁵

Streuung entsteht bei einer unregelmäßigen Oberfläche an Reflektoren, die kleiner als die Wellenlänge sind. Die Schallwelle wird dabei in alle Richtungen abgelenkt und nur ein kleiner Anteil kehrt zum Schallkopf und damit zur Bildgebung zurück.³⁵ Durch die Streuung verringert sich die Eindringtiefe, die Blendung der Reflektoren vermindert zudem den Kontrast und die Detailerkennbarkeit wird erschwert.³⁴ Große Reflektoren, also Objekte, die größer sind als die Wellenlänge des Ultraschalls, werden genau anatomisch abgebildet, ihre Position im Ultraschallbild entspricht der wirklichen Lage.³⁴ Die so verstreuten Anteile der Ultraschallwelle führen zu einer Überlagerung von vielen schwachen Echos, die einzelnen Strukturen nicht zuzuordnen sind, in ihrer Gesamtheit aber trotzdem ein gewebespezifisches Muster zeigen. Dieses gewebetypische Aussehen wird auch Echostruktur genannt.³⁴

Bei dem Phänomen der Absorption sorgen durch Vibration entstehende Reibungskräfte beim Durchtreten von Schallwellen durch das Gewebe für eine kontinuierliche Abschwächung der Amplitude.^{34,35} Sie ist stark material- und frequenzabhängig, so ist die Absorption zum Beispiel in Wasser fast gar nicht vorhanden. Flüssigkeitsgefüllte Organe lassen sich aus diesem Grund gut als Schallfenster für dahinter liegende Strukturen nutzen, die gefüllte Harnblase hilft bei der Untersuchung von Uterus oder Prostata.³⁴ Der Einfluss der Frequenz kann zum Beispiel bei der Leber beobachtet werden. In 1 cm Eindringtiefe werden bei einer Frequenz von 1,0 MHz 16 % absorbiert, bei 7,0 MHz sind es 68 %.³⁴ Unterschiede in der Absorption von gesundem zu krankhaft verändertem Gewebe werden in der Diagnostik genutzt.³⁴

Die Divergenz beschreibt das mit der Entfernung zunehmende Auseinanderlaufen von Schallwellen, die aus einer punktförmigen Schallquelle kommen. Dies ist allerdings nicht vom Gewebe abhängig, sondern von der Art des Ultraschallsenders.³⁴

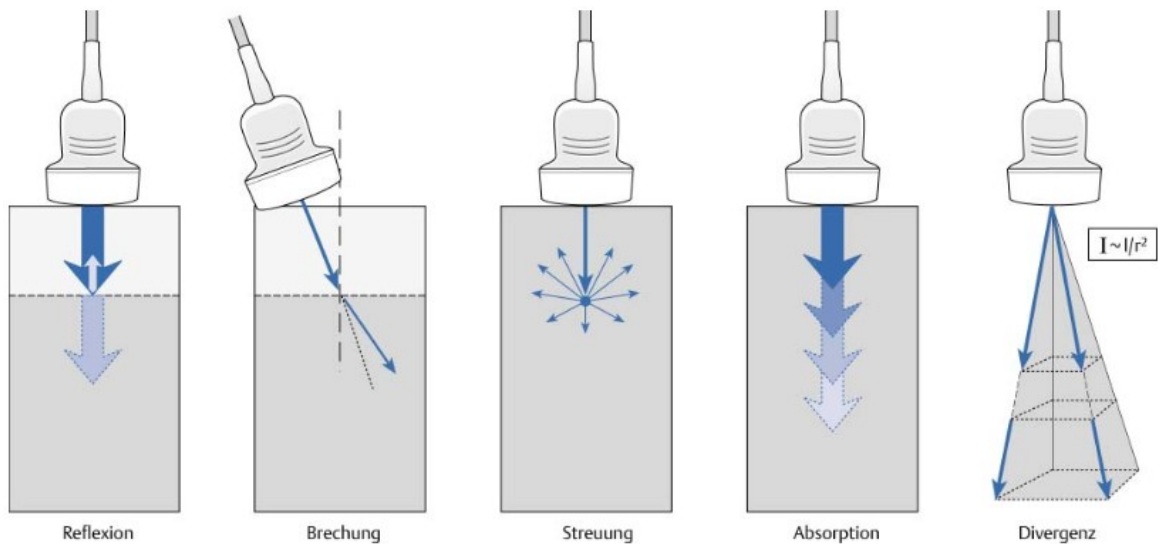


Abbildung 3: Darstellung der unterschiedlichen Phänomene der Ultraschallschwächung zwischen Schallwelle und Gewebe³⁴

1.2.2 Das Ultraschallbild

Ein Ultraschallbild entsteht nach dem sogenannten Puls-Echo-Prinzip. Dabei wird eine Schallwelle vom Ultraschallkopf ausgesendet und die von den anatomischen Strukturen zurücklaufenden Echos wieder empfangen.³⁴ Bei bekannter Schallgeschwindigkeit des untersuchten Gewebes kann aus der Zeit und Stärke des Echos errechnet werden, in welcher Entfernung das Gewebe liegt und welche Impedanz es hat.³⁴ Beim Ultraschall werden mehrere verschiedene Umsetzungen des Puls-Echos-Prinzips für unterschiedliche Aufnahmen eingesetzt.³⁴

A-Mode: Ein kurzer Impuls wird vom Ultraschallsender in das Gewebe abgegeben, dann schaltet der Sender auf Empfang um.³⁴ Die Intensität des Echos, also die Amplitude (= A, deshalb „A-Bild“), wird auf einer Zeitachse dargestellt, aufgrund der angenommenen konstanten Schallgeschwindigkeit im untersuchten Gewebe kann diese in eine Tiefenachse umgerechnet werden.³⁴ Das A-Bild ist eine Momentaufnahme der Echointensitätsverteilung, die Interpretation verlangt ein ausgeprägtes räumliches Vorstellungsvermögen und wird fast nicht mehr verwendet.³⁴

B-Mode: Im „Brightness“ = B-Mode werden die verschiedenen Amplitudenwerte je einem Helligkeitswert zwischen 0 (schwarz) und 100 (weiß) zugeordnet. Dadurch entsteht aus der Kurve der Amplituden eine Linie aus dunklen und hellen Punkten.³⁴

Dies kann mehrfach nebeneinander oder mit mehreren Piezokristallen gleichzeitig erfolgen, sodass ein zweidimensionales Schnittbild des Gewebes entsteht. Das B-Bild ist somit eine Momentaufnahme der Helligkeitsverteilung (Abbildung 4³⁵).³⁴

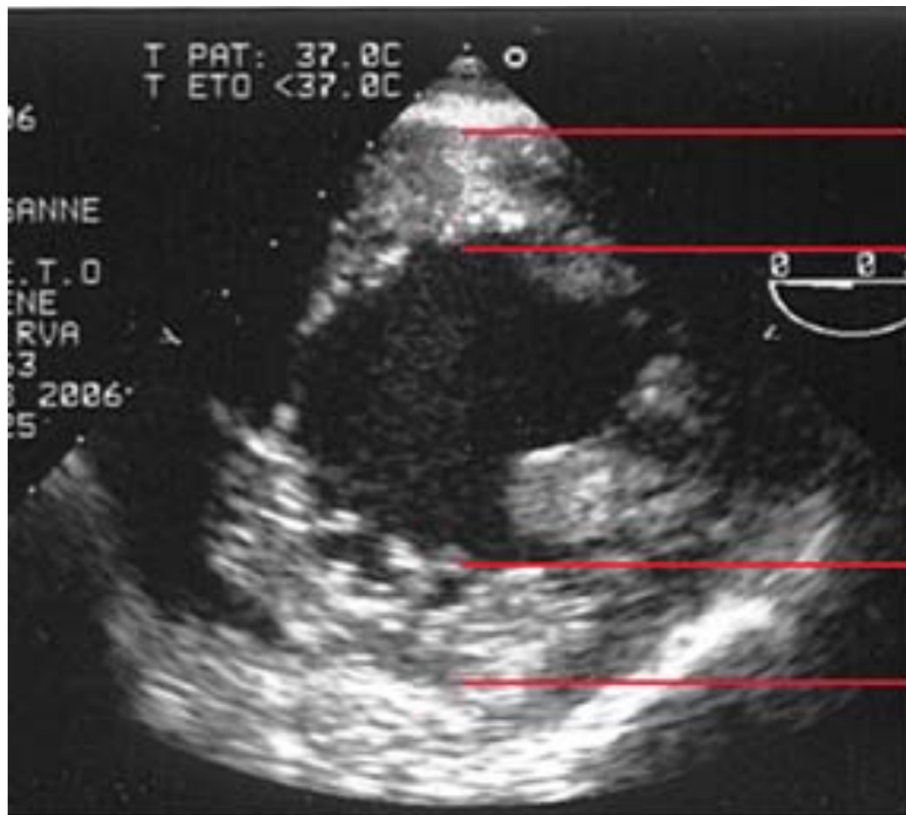


Abbildung 4: 2-D Schnittbild der kurzen Achse der linken Kammer im B-Mode.³⁵

M-Mode: Der Motion-Mode (= M-Mode) stellt die Echointensitäten des A-Mode entlang des Schallstrahls im zeitlichen Verlauf dar. Durch eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht dies die Untersuchung und Darstellung schneller Bewegungen verschiedener anatomischer Strukturen.^{34,36} Beispiele sind die Bewegung der Herzklappen oder der Kammerwandabschnitte bei Kontraktion und Relaxation.^{34,35} Besonders wichtig ist dieser Modus für Funktionsmessungen von Bewegungsabläufen.³⁷ Dabei werden an der in der Herzkammer liegenden Achse Kontraktion und Relaxation von Vorder- und Hinterwand entlang der Zeitachse gemessen.³⁵

Doppler-Sonographie: Der Dopplereffekt tritt ein, wenn ein Schallpuls auf ein sich bewegendes Objekt trifft oder die Schallquelle selbst sich bewegt.³⁴ Die Bewegung führt dazu, dass die von einem Objekt reflektierte Schallwelle eine andere Frequenz besitzt als die auftreffende Schallwelle. Diese Abweichung wird Doppler-Shift genannt.³⁴ Das Doppler-Signal beschreibt eine neue Schallwelle mit eigener Doppler-

Frequenz, die durch die Überlagerung der ausgesandten und der reflektierten Schallwelle entsteht.³⁴ Der Doppler-Shift entsteht aber nur, wenn die Bewegung, zum Beispiel der Blutfluss, auf den Schallkopf zu oder von ihm weg gerichtet ist. Bewegungen im rechten Winkel zur Einschallrichtung werden nicht erkannt.³⁶ In der Praxis werden der kontinuierliche Doppler (CW-Doppler) und der gepulste Doppler (PW-Doppler) voneinander unterschieden (Abbildung 5³⁵). Beim gepulsten Doppler werden die Geschwindigkeiten an einem bestimmten Punkt gemessen, der CW-Doppler nimmt alle Geschwindigkeiten entlang der Schallwelle auf.³⁵ Sie werden am Bildschirm entweder in der spektralen Darstellung oder in der Farbdoppler-Abbildung gezeigt. Damit der untersuchte Blutfluss lokalisierbar ist, werden die Achse des Strahls, die Messzelle und das Farbbild über das anatomische zweidimensionale Schnittbild gelegt.³⁵ Die Spektral-Doppler-Sonographie stellt die Frequenz und Intensität der durch die Bewegung von Erythrozyten in einem Gefäß entstehenden Doppler-Signale über die Zeit dar.³⁴ Mithilfe des Doppler-Shifts wird aus der Zeit-Frequenz-Kurve eine Zeit-Flussgeschwindigkeits-Kurve berechnet, wodurch die im Gefäß herrschende Flussrichtung abgeleitet werden kann.³⁴ Wird ein bildgebendes Verfahren verwendet, entsteht keine Kurve, sondern ein Schnittbild. Zu diesen Verfahren gehören die Farb-Doppler- und Duplex-Sonographie.³⁴ Erstere nutzt einen PW-Doppler in multiplen kleinen Messvolumina, wodurch eine farbliche Darstellung von Blutströmung und Strömungsrichtung im B-Mode-Bild möglich ist.³⁷ Bei der Duplex-Sonographie werden die Kurve der Spektral-Doppler-Sonographie und ein Schnittbild (B-Bild) kombiniert, so dass eine örtliche Orientierung möglich ist.^{34,37}

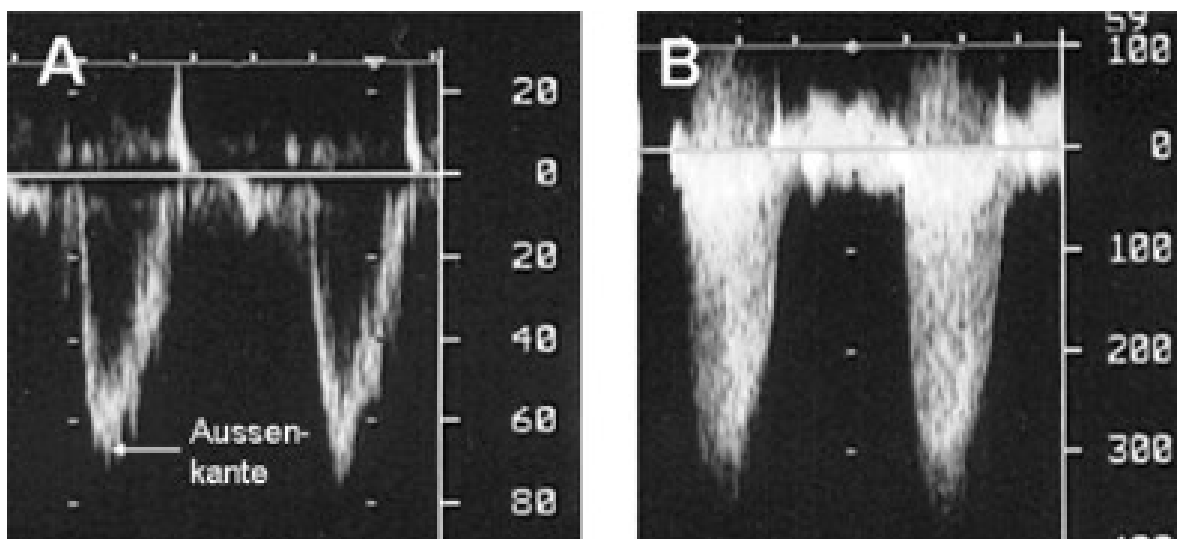


Abbildung 5: Spektral-Doppler-Sonographie. A. PW-Doppler. B. CW-Doppler.³⁵

1.2.3 Schnitte der transthorakalen Echokardiographie

In der transthorakalen Echokardiographie (TTE) werden verschiedene Positionen des Schallkopfes genutzt, um mit unterschiedlichen Schnittebenen durch das Herz viele Abschnitte darzustellen und diese ausführlich beurteilen zu können.³⁷ Die in der Routine verwendeten Untersuchungspunkte sind in Abbildung 6³⁷ schematisch dargestellt. Die Patientinnen und Patienten werden für die Untersuchung auf ihre linke Seite gelagert, der linke Arm wird unter dem Kopf positioniert. Ausnahmen sind der subcostale Vier-Kammer-Blick und die suprasternalen Schnittebenen, für die eine Lagerung auf dem Rücken von Vorteil ist.³⁷ In Abbildung 7³² sind einige der nachfolgend erklärten echokardiographischen Schnittbilder dargestellt.³²

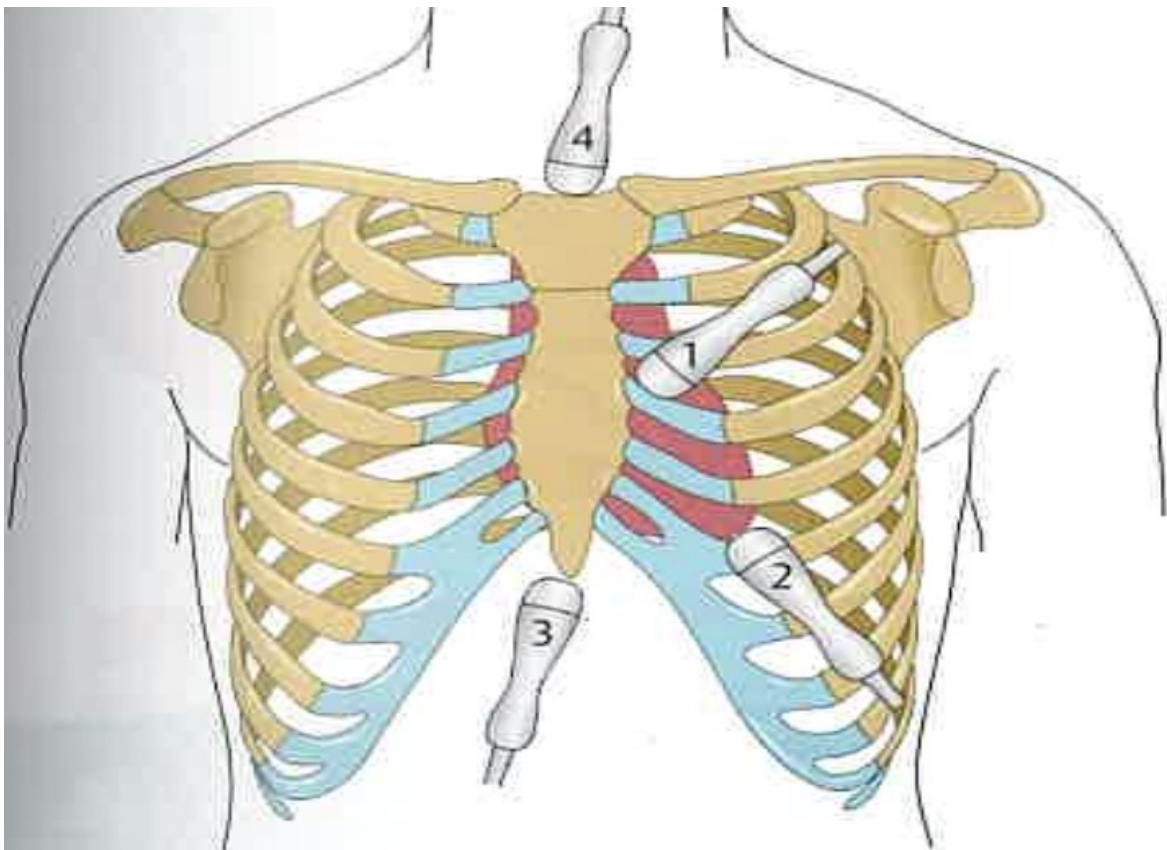


Abbildung 6: Schematische Darstellung der verschiedenen Schallkopfpositionen für die echokardiographische Untersuchung. Gezeigt werden die parasternale (1), apikale (2), subcostale (3) und suprasternale (4) Schnittebene.³⁷

Parasternale Längsachse (Abbildung 7: a, b): Der Schallkopf wird parasternal links im 3.-5. Intercostalraum (ICR) aufgesetzt, er ist leicht Richtung linke Schulter geneigt und der Marker am Schallkopf zeigt zur rechten Schulter von Patientin oder

Patient.³² Dadurch, dass der Schallfächer in der anatomischen Längsachse des Herzens liegt, stellen sich in diesem Schnitt im Zentrum der linke Ventrikel und linke Vorhof mit der Mitralklappe und die Aortenklappe mit anschließender Aortenwurzel dar. Als Fortsetzung der Mitralklappe sind die Chordae tendinae mit ihrer Verbindung zu den Papillarmuskeln erkennbar.³⁷ Die Einstellung dient der übersichtsartigen Beurteilung von Wanddicken und Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels sowie Öffnung und Schluss von Aorten- und Mitralklappe. Zusätzlich ist in Schallkopfnähe, also am oberen Bildrand, der rechte Ventrikel zu erkennen.^{32,37} Wird der Schallkopf etwas nach medial geneigt, können außer dem Ventrikel auch der rechte Vorhof, die dazwischen liegende Trikuspidalklappe und der rechtsventrikuläre Einflusstrakt dargestellt werden, die Aortenwurzel findet sich nicht mehr im Bild. Bei Neigung des Schallkopfs nach lateral und leichter Drehung im Uhrzeigersinn erscheint der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit der Pulmonalklappe und dem Pulmonalarterienstamm.³⁷

Parasternale Kurzachse (Abbildung 7: c, d): Aus dem parasternalen Längsachsenschnitt wird der Schallkopf um 90° im Uhrzeigersinn gedreht, sodass der Marker am Schallkopf zur linken Patientinnen- oder Patientenschulter zeigt.³⁷ Die Schnittebene verläuft also senkrecht zur anatomischen Längsachse des Herzens. In der kurzen Achse können durch leichtes Kippen des Schallkopfs verschiedene Schnitte durch das Herz und damit unterschiedliche Strukturen angepeilt werden.³⁷ Die wichtigsten Schnittebenen sind im linken Ventrikel auf Höhe der Papillarmuskel, auf Höhe der Mitralklappe, Aortenwurzel und rechtsventrikulärem Ausflusstrakt sowie auf Höhe der Koronararterien.³² Die Herzspitze kann außerdem durch Kippen über die Papillarmuskel hinaus eingestellt werden. Linker und rechter Ventrikel werden bei dieser Achse im Querschnitt dargestellt, der Linke ist kreisrund, während der Rechte sich halbmondförmig an den linken Ventrikel anschmiegt.³⁷ Die Aortenklappe sieht im Schnitt der Aortenwurzel aus wie ein Y oder ein umgedrehter Mercedes-Stern, die einzelnen Taschen können zumindest teilweise beurteilt werden. Erfolgt der Schnitt auf Höhe der Papillarmuskel, kann die linksventrikuläre Pumpfunktion visuell beurteilt werden.³⁷ Außerdem können in diesem Schnitt Wandbewegungsstörungen und Ventrikelvergrößerungen auffallen. Die farbcodierte Doppler-Sonographie hilft bei dieser Einstellung, Ein- und Ausstrom des rechten Ventrikels sowie den Fluss in den Pulmonalarterien darzustellen und Messungen durchzuführen.^{32,37}

Apikaler Vier-Kammer-Blick (Abbildung 7: e, f; Ultraschallbild): Um den apikalen Vier-Kammer-Blick einzustellen, wird der Schallkopf unter der linken Brust auf Höhe der Herzspitze im 4. oder 5. ICR unterhalb der Mamille platziert, der Marker zeigt Richtung linke Seite und der Schallkopf wird nach kranial gekippt.³⁷ Das Herz ist von der Spitze bis zur Basis dargestellt, das Septum sollte mittig und senkrecht liegen, so dass beide Vorhöfe und Kammern besonders in ihrer Größe beurteilt werden können. Die vier Herzhöhlen werden durch das interatriale und interventrikuläre Septum sowie die Mitral- und Trikuspidalklappe voneinander abgegrenzt.³⁷ Die Herzspitze wird meist vom linken Ventrikel gebildet. Echokardiographisch können die Ventrikel durch verschiedene Merkmale unterschieden werden. So findet sich beispielsweise im Bereich der Herzspitze im rechten Ventrikel ein Muskelbündel, das sogenannte Moderatorband. Außerdem gibt die Lage der Klappenebene Aufschluss über die Ventrikel, da die Trikuspidalklappe näher an der Herzspitze lokalisiert ist als die dem morphologisch linken Ventrikel zugehörige Mitralklappe.³⁷ Pathologien dieser Klappen können mithilfe des Dopplers erkannt und in ihrer Graduierung eingeordnet werden. Ansonsten dient dieser Schnitt der Beurteilung der Pumpfunktion beider Kammern und möglicher Wandbewegungsstörungen. Ein Perikarderguss oder Ausriss eines Papillarmuskels würde ebenfalls auffallen.³²

Apikaler „Fünf“-Kammer-Blick (Abbildung 7: e, f; Schema): Aus dem apikalen Vier-Kammer-Blick wird der Schallkopf leicht Richtung Sternum gekippt, so dass die aufsteigende Aorta und ihr Ausfluss aus dem linken Ventrikel mit ins Bild gerückt werden.³² Beim weiteren Kippen nach kranial und ventral kann manchmal auch der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit der Pulmonalklappe dargestellt werden, dies gelingt allerdings selten.³⁷ Der apikale „Fünf“-Kammer-Blick dient vor allem der erweiterten Beurteilung von Pathologien der Aortenklappe sowie Flussmessungen im linksventrikulären Ausflusstrakt und in der aufsteigenden Aorta.³⁷

Apikaler Zwei-Kammer-Blick (Abbildung 7: g, h): Der apikale Vier-Kammer-Blick ist der Ausgangspunkt für diese Einstellung, der Schallkopf wird bei gutem Bild etwa 80° gegen den Uhrzeigersinn gedreht.³² Dabei wird die linke Herzhälfte mit Vorhof und Kammer dargestellt. Dieser Schnitt ermöglicht die Beurteilung der Wandbewegung vom inferioren und anterioren Anteil des linken Ventrikels.³²

Subcostaler Vier-Kammer-Blick: Für diese Einstellung sollten die Patientinnen und Patienten möglichst auf dem Rücken gelagert werden, bei Kindern empfiehlt

sich eine Beinbeugung in Hüft- und Kniegelenk, damit die Bauchdecke entspannt ist. Da diese Einstellung oft als unangenehm empfunden und von Kindern nicht gut toleriert wird, sollte sie am Ende der Untersuchung durchgeführt werden.³⁷ Das Herz wird von unterhalb des Sternums, also von subxyphoidal angepeilt. Es wird von kaudal betrachtet, die daneben liegende Leber dient als Schallfenster. In dieser Ansicht verlaufen Vorhof- und Ventrikelseptum quer zur Schallrichtung, so dass in diesem Bereich liegende Septumdefekte deutlich dargestellt werden können.³⁷ Dabei muss oberhalb der Klappenebene allerdings auf die Mündung des Koronarvenensinus geachtet werden, die nicht mit einem Septumdefekt verwechselt werden darf. Die V. cava inferior in der Leber kann ebenfalls dargestellt werden und Hinweise bezüglich des Volumenstatus von Patientin oder Patient geben.³² Durch ein Kippen des Schallkopfs nach ventral können nacheinander der links- und rechtsventrikuläre Ausflusstrakt ebenfalls dargestellt und beurteilt werden. Links werden Aortenklappe, aufsteigende Aorta und Aortenbogen sowie manchmal sogar die absteigende Aorta abgebildet, rechts liegt das Augenmerk vor allem auf der Pulmonalklappe und dem Muskelbündel im Ausflusstrakt.³⁷ Da der subcostale Vier-Kammer-Blick eine gute Übersicht über das ganze Herz bietet, kann er dem Ausschluss eines Perikardergusses dienen. Bei auf dem Rücken liegenden Patientinnen und Patienten kann dieser Schnitt schnell eingestellt werden, was besonders in Notfallsituationen von Vorteil ist.³² Außerdem kann sowohl die Pumpfunktion als auch die Klappenfunktion übersichtsmäßig beurteilt werden.^{32,37}

Suprasternale Schnittebenen: Für diese Untersuchung wird der Schallkopf in der Fossa jugularis am kranialen Rand des Sternums platziert, für Neugeborene und junge Säuglinge empfiehlt sich der 2. ICR rechts parasternal.³⁷ Oft ist eine linksgerichtete Kopfhaltung bei Säuglingen von Vorteil. Gezeigt wird bei dieser Einstellung in der langen Achse die aufsteigende und absteigende Aorta mit dem Aortenbogen dazwischen, sowie den Abgängen der Gefäße für Arm, Hals und Kopf aus dem Aortenbogen.³⁷ Dies sind der Truncus brachiocephalicus, die linke A. carotis communis und die linke A. subclavia. Im Querschnitt sind außerdem die rechte Pulmonalarterie, der rechte Hauptbronchus und der Ösophagus zu erkennen.³⁷ In der kurzen Achse liegt die Aorta kreisrund im Querschnitt im Bild, die V. cava superior und die rechte Pulmonalarterie können im Längsschnitt dargestellt werden.³⁷

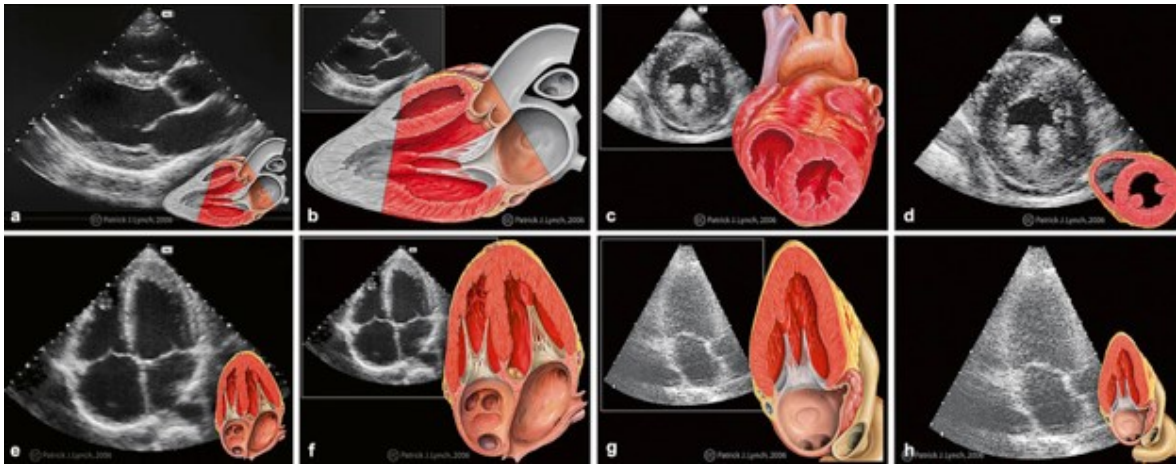


Abbildung 7: Einstellungen in der transthorakalen Echokardiographie³²

1.2.4 Echokardiographie in der Diagnostik der PH

Die transthorakale Echokardiographie wird in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie sowohl als Primäruntersuchung vor der Herzkatheteruntersuchung als auch für ein initiales Screening bei erhöhtem Risiko genutzt.³⁸ Dabei werden vor allem die Auswirkungen der Belastung auf das Herz untersucht und der systemische PAP mittels Dopplermessungen abgeschätzt.³⁰ Besonders als Verlaufskontrolle bei einer Veränderung des klinischen Zustandsbildes oder Anpassung der Therapie bietet sich die Echokardiographie an, da die verschiedenen Parameter (RV, RA, PAP) nicht-invasiv gemessen und verglichen werden können.³⁸ Außerdem ist eine Untersuchung des Herzens bei der Ursachensuche für die pulmonale Hypertonie hilfreich, beispielsweise wenn eine koronare Herzkrankheit, ein Klappenvitium oder ein Vorhofseptumdefekt vorliegen, die zu den erhöhten Druckverhältnissen führen.²⁷ Bei der Diagnostik der pädiatrischen pulmonalen Hypertonie kommt hinzu, dass andere diagnostische Mittel oft nur limitiert einsetzbar sind. Ein Belastungstest verlangt beispielsweise die Mitarbeit der Kinder, die nicht immer ausreichend gegeben ist, die Herzkatheteruntersuchung oder kardiale MRT erfordert bei Kindern häufig eine Anästhesie zur Durchführung.³⁹ Ein Ultraschall dagegen ist schnell verfügbar und kosteneffizient. Vergleichend mit Erwachsenen ist die Qualität der Echokardiographie bei Kindern meist höher, da oft ein besseres Schallfenster zu finden ist.³⁹

Obwohl die pulmonale Hypertonie als Erkrankung vor allem das Gefäßsystem der Lunge schädigt, ist eine genaue Untersuchung der Funktion des rechten Herzens sehr wichtig, da Prognose und Verlauf stark von dieser Funktion abhängig sind.⁴⁰

Eine strukturierte echokardiographische Untersuchung der gesamten kardiopulmonalen Einheit mit Schwerpunkt auf den Parametern des rechten Herzens ist für die Behandlung der Erkrankung deshalb essenziell.⁴⁰ Da es vor allem in Bezug auf die rechtsventrikuläre Echokardiographie bei Kindern keine ausreichenden Studien für Standardisierungen der erhobenen Parameter gibt, sollte ein spezifisches Protokoll für eine aussagekräftige echokardiographische Untersuchung verwendet und die erhobenen Werte in ihrer Gesamtheit betrachtet werden.³⁸ Einzelne auffällige Werte haben keine Aussagekraft bezüglich des Vorliegens einer pulmonalen Hypertonie, so kann beispielsweise ein im rechten Herzen erhöhter systolischer Druckwert auch durch eine Stenose der Pulmonalklappe entstehen und muss nicht durch einen pulmonalen Hypertonus ausgelöst sein.⁴¹ Laut aktuellen Leitlinien sollte die echokardiographische Untersuchung genutzt werden, um den pulmonalarteriellen Druck abzuschätzen, mögliche Vergrößerungen von den Vorhöfen oder Ventrikeln sowie linksventrikuläre Dysfunktionen zu erkennen, Erkrankungen der Herzklappen als Ursache auszuschließen oder um einen Perikarderguss zu diagnostizieren.³⁰ Typische Befunde, die auf einen pulmonalen Hypertonus hinweisen können, sind eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie Insuffizienzen der Klappen des rechten Herzens.³⁰ Sollte die Erkrankung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium vorliegen, kann es durch die rechtsventrikuläre Überbelastung zu einer Abflachung der normalen Septumkrümmung oder sogar gegensätzliche Krümmung mit Vorwölbung in den linken Ventrikel kommen. Dieser ist meistens normal groß oder verkleinert, die systolische Funktion bleibt gewöhnlich uneingeschränkt erhalten.³⁸ Eine diastolische Dysfunktion mit Unterfüllung des linken Ventrikels kann einen Hinweis auf die Schwere der pulmonalen Gefäßerkrankung geben, ein Zusammenhang mit der umgekehrten Krümmung des interventrikulären Septums gilt als wahrscheinlich.³⁰ Grundlegende Parameter wie der Fluss in den Pulmonalvenen und die Mitraleinstromgeschwindigkeit sowie eine Darstellung des Myokards am Mitralanulus mittels Gewebedoppler können so eine diastolische Einschränkung des linken Ventrikels quantifizieren.³⁰

Die echokardiographische Untersuchung des rechten Herzens mit Abschätzung der Parameter erfolgt aufgrund der Lage und Form des rechten Ventrikels am besten mit einem rechtsfokussierten apikalen Vier-Kammer-Blick.⁴² Dieser wird besonders zur optimalen Darstellung der lateralen Wand benötigt, da der rechte Ventrikel in

einem normalen apikalen Vier-Kammer-Blick deutlich schmaler ist als der linke Ventrikel, auf den bei Routineuntersuchungen fokussiert wird.⁴² Eine Unterschätzung des rechtsventrikulären Durchmessers wird vermieden, indem der Schallkopf aus dem apikalen Blick so weit rotiert wird, bis der maximale Durchmesser erreicht ist.⁴² Um zu verhindern, dass der Durchmesser überschätzt wird, sollte der Schallkopf direkt über der Herzspitze platziert werden, die Ebene soll den linken Ventrikel mittig schneiden.⁴² Außerdem sollten die verschiedenen Parameter nur gemessen werden, wenn das Bild nicht verkürzt ist, also wenn sowohl Basis als auch Spitze dargestellt sind.⁴² Es folgt eine Aufzählung und Erklärung der wichtigsten echokardiographischen Variablen, die bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie im Rahmen einer strukturierten Untersuchung erhoben werden sollten.³⁸

• **Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP)**

Die Ermittlung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) als zentraler Bestandteil von Screening und Kontrolluntersuchungen erfolgt durch die Nutzung des CW-Dopplers und einer vereinfachten Form der Bernoulli-Gleichung (Druckunterschied ~ Geschwindigkeit).²⁸ Bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz entspricht der Rückstrom über der Trikuspidalklappe dem Druckgradienten zwischen dem rechten Vorhof und rechten Ventrikel.²⁸ Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) kommt dem rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) gleich, solange keine Obstruktion des Ausflustrakts oder eine Stenose der Pulmonalklappe oder Pulmonalarterie vorliegt.⁴² Er wird durch die Maximalgeschwindigkeit des Rückstroms über der Trikuspidalklappe (TRV) und den mittleren rechtsatrialen Druck (mRAP) beschrieben: $sPAP = RVSP = 4 \times (TRV)^2 + mRAP$.⁴² Der für die Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie wichtige mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) kann ausgehend vom sPAP berechnet werden: $mPAP = 0,61 \times sPAP + 2 \text{ mmHg}$, bekannterweise ist die pulmonale Hypertonie durch einem $mPAP > 25 \text{ mmHg}$ definiert.²⁸ Zusätzlich gelten TR-Geschwindigkeiten über 3,4 m/s, welche einem sPAP von $> 50 \text{ mmHg}$ in Ruhe entsprechen, als starker Indikator für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen.⁴² Kann in der parasternalen kurzen Achse eine Insuffizienz der Pulmonalklappe mittels CW-Doppler dargestellt werden, ist es möglich, den mPAP und den enddiastolischen pulmonalarteriellen Druck (dPAP) über das Maxi-

imum (frühdiastolisch) und Minimum (enddiastolisch) der Regurgationsgeschwindigkeit über der Klappe abzuschätzen.²⁸ Auch dabei wird die oben beschriebene vereinfachte Form der Bernoulli-Gleichung verwendet.²⁸ Diese Messungen der Geschwindigkeiten sollten sowohl bei der Trikuspidal- als auch der Pulmonalklappe immer aus mehreren unterschiedlichen Winkeln und Schallfenstern erfolgen, um die bestmögliche Darstellung und damit eine realistische maximale Geschwindigkeit zu erfassen.³⁸

• Longitudinale systolische RV-Funktion mittels TAPSE

Die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) beschreibt die longitudinale Verschiebung des Trikuspidalklappenrings in Richtung der Herzspitze während der Systole.⁴² Anhand der zurückgelegten Strecke kann die rechtsventrikuläre Funktion eingeschätzt werden. Sie wird im Vier-Kammer-Blick mittels M-Mode gemessen, ein Wert < 16 mm gilt bei Erwachsenen als Hinweis auf eine systolische Dysfunktion des rechten Ventrikels.¹ Abbildung 8¹ zeigt eine Messung der TAPSE mit der Einstellung des 2D-Bilds im Vier-Kammer-Blick und dem abgeleiteten M-Mode.

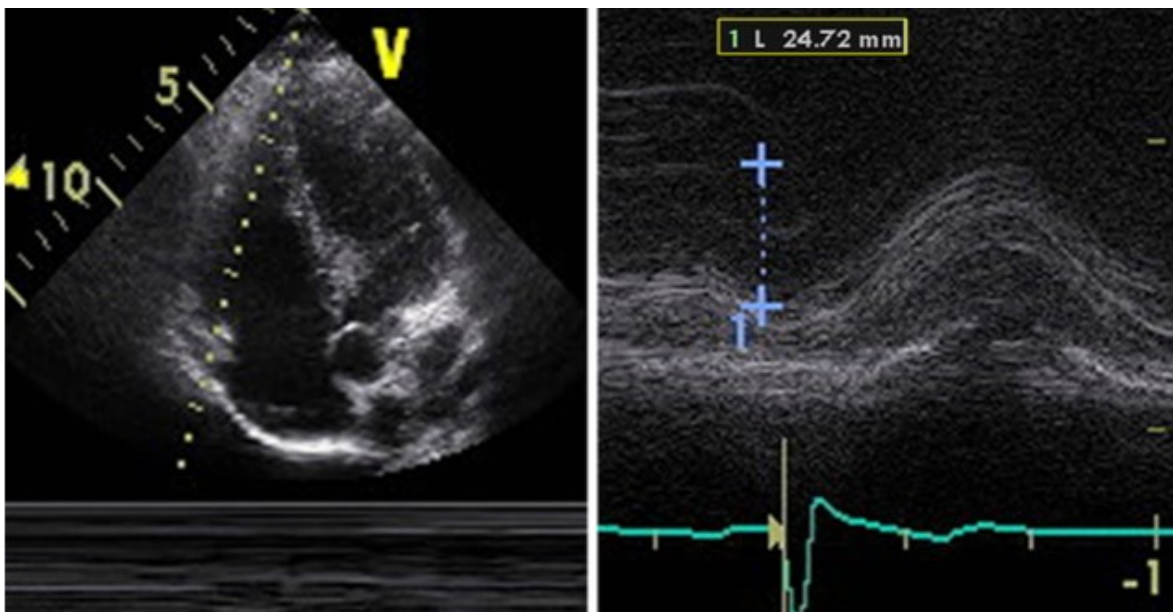


Abbildung 8: Messung der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)¹

Der Normwert der TAPSE steigt vom Neugeborenen bis zum jungen Erwachsenen an, sie gilt daher als entwicklungsabhängige Variable.²⁸ Referenzwerte für herzgesunde Kinder und Jugendliche konnten bereits in Studien, beispielsweise 2009 von

Koestenberger et al.⁴³, etabliert werden, eine Korrelation der TAPSE mit Alter und Körperoberfläche wurde dabei festgestellt. Bei der Verwendung der TAPSE zur Beurteilung der Ventrikelfunktion muss grundsätzlich beachtet werden, dass die segmentale Funktion und Kontraktilität des rechten Ventrikels sowie die radiäre systolische Funktion nicht berücksichtigt werden, diese jedoch ebenfalls einen wichtigen Beitrag zur rechtsventrikulären Auswurfsleistung leisten, besonders bei bereits bestehender Hypertrophie.³⁸ Bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie konnte beobachtet werden, dass mit steigendem Alter, also mit einer länger andauernden Druckbelastung des rechten Ventrikels durch den erhöhten pulmonalarteriellen Druck, die TAPSE-Werte im Vergleich zu denen gesunder gleichaltriger Kinder deutlich vermindert sind.⁴² Die Abnahme der TAPSE konnte bei Erwachsenen mit pulmonaler Hypertonie mit einem erhöhten Sterberisiko in Zusammenhang gebracht werden, 1 mm Abnahme steigerte das Risiko um 17 %.³⁸ Auch wenn durch die Bestimmung der TAPSE nicht der Beginn der Erkrankung festgestellt werden kann, dient sie doch besonders im Verlauf als wichtiger Parameter zum Erkennen einer progredienten verminderten rechtsventrikulären Funktion.³⁸ Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnte nach Einleitung einer PH-spezifischen Therapie zudem eine Verbesserung der TAPSE beobachtet werden, diese Veränderungen waren außerdem meist mit verbesserten Überlebenschancen assoziiert.⁴²

• **Deformations-Bildgebung (RV strain)**

Eine Messung des „strains“, also der Deformation des rechtsventrikulären Myokards, ist eine wichtige Methode, um die regionale diastolische Funktion des rechten Ventrikels zu quantifizieren.³⁸ Dabei wird die Deformation des Myokards in Prozenten beschrieben, diese Veränderung wird mittels farbcodiertem Gewebedoppler erfasst und durch Algorithmen berechnet.¹ Die Messung erfolgt in einem rechtsfokussierten Vier-Kammer-Blick, der rechte Ventrikel sollte zentral im Bild liegen.⁴⁰ Die „strain rate“ steht für die Deformation über die Zeit, Änderungen der strain rate gelten als Änderungen in der Dehnung des rechtsventrikulären Myokards.⁴² Bei Erwachsenen mit pulmonaler Hypertonie konnte gezeigt werden, dass die end-systolische Längsdehnung der freien Wand des rechten Ventrikels mit zunehmender Schwere der Erkrankung abnimmt, dies spricht für eine Abhängigkeit des strains

von der rechtsventrikulären Nachlast.⁴² Außerdem gibt es bei Erwachsenen eine signifikante Korrelation zwischen dem rechtsventrikulärem strain, der strain rate und dem mPAP, eine niedrige strain rate kann zudem mit einer verminderten TAPSE und einem höheren NYHA-Stadium korrelieren.³⁸ Eine Verbesserung des strains dagegen kann mit einem verbesserten klinischen Zustandsbild und weniger Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz einhergehen.³⁸ Die prognostische Aussagekraft der Strain-Messungen wurde aufgrund des Zusammenhangs mit dem klinischen Zustandsbild der betroffenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu anderen echokardiographischen Werten als höher eingeschätzt.⁴⁰ Eine Verbesserung des strains um 5 % könnte zudem für eine Verbesserung des Langzeitüberlebens der Betroffenen stehen, bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde dies ebenfalls empfohlen, da der strain frühzeitig Hinweise auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und vor allem auf regionale Funktionsunterschiede geben könnte.⁴² Für gesunde Kinder sind typische Deformationswerte bereits bekannt, ob eine solche Untersuchung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie zur Evaluierung der RV-Funktion geeignet sind, müsste noch in weiteren Studien untersucht werden.⁴²

• **Verhältnis der Dauer von Systole zu Diastole (S/D Ratio)**

Das Verhältnis von Systole zu Diastole kann echokardiographisch mithilfe des CW-Dopplers anhand der Dauer des Rückstroms über der Trikuspidalklappe gemessen werden (Abbildung 9⁴²), der Wert ist stark von der Herzfrequenz abhängig.⁴² Bei gesunden Kindern und Jugendlichen macht die Systole in Ruhe gemessen etwa 40 % der Dauer des Herzzyklus aus, die Diastole ist also um einiges länger.⁴² Diese diastolische Dauer ist bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie deutlich vermindert, da die Systole bei Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion aufgrund einer verlängerten Kontraktionszeit trotz verminderter Auswurfzeit zunimmt.³⁸ Durch die anschließend reflektorisch ansteigende Herzfrequenz nimmt die Diastole und mit ihr die Entspannungs- und Füllungszeit des Ventrikels weiter ab, so dass sich das Verhältnis von Systole zu Diastole sogar umkehren kann.³⁸ In Studien wurde bereits erwiesen, dass ein erhöhtes S/D-Verhältnis $> 1,4$ umgekehrt mit dem Überleben von Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie korreliert.²⁸ Ein prognostisch wichtiger Vorteil dieses Parameters ist, dass das Verhältnis von Systole zu Diastole nicht von der Herzgröße der Kinder

abhängig ist und der Parameter somit bei regelmäßigen Kontrollen bei heranwachsenden Kindern und Jugendlichen angewandt werden kann.³⁸

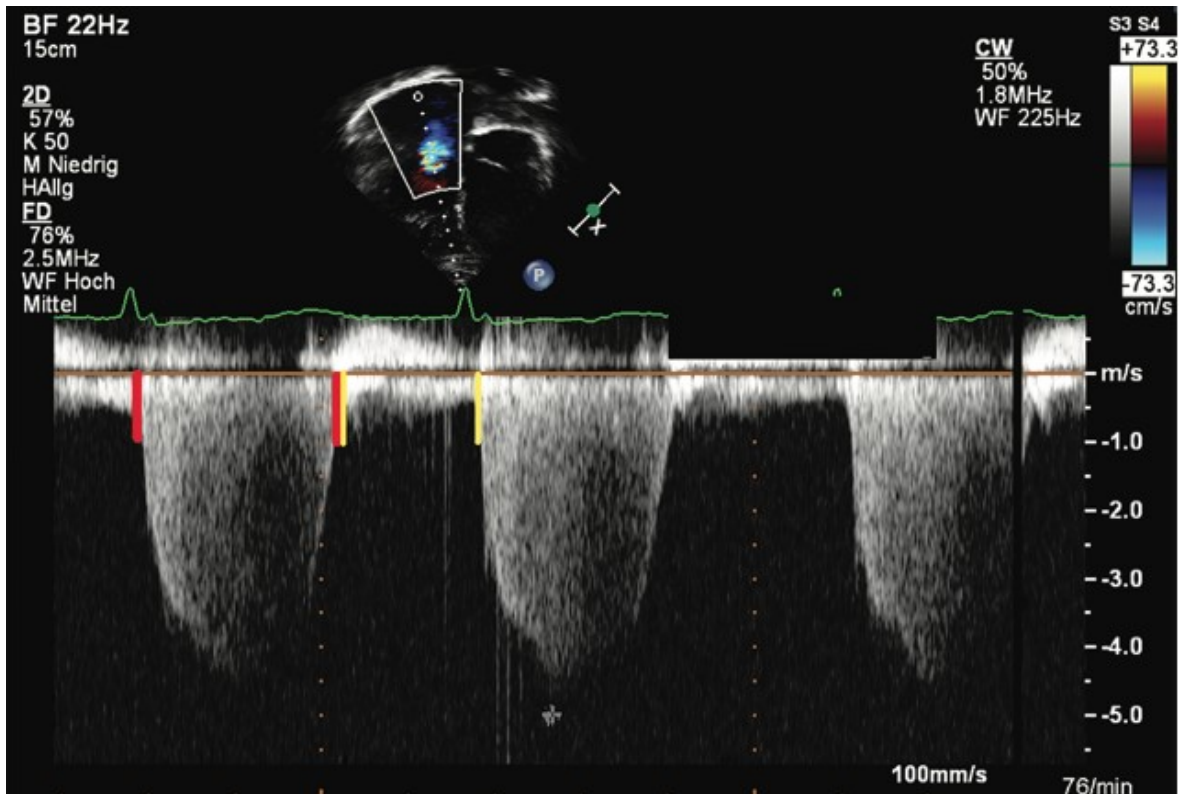


Abbildung 9: S/D-Ratio Berechnung über trikuspidale Regurgitation, S: rot / D: gelb⁴²

• Gewebedoppler-Geschwindigkeiten

Der Gewebedoppler (tissue doppler imaging = TDI) wird in der Echokardiographie im apikalen Vier-Kammer-Blick abgeleitet²⁸, um Geschwindigkeiten im Myokard zu messen, wodurch eine quantitative Beurteilung der systolischen rechtsventrikulären Funktion möglich ist.³⁸ Auch einzelne Abschnitte können dabei beurteilt werden, die genauesten Messungen des rechten Ventrikels erfolgen am Trikuspidalklappenring und an der basalen freien Wand.¹ Da die Referenzwerte dieser Geschwindigkeiten mit dem Alter, der Herzfrequenz und der Herzgröße variieren, können Normwerte für Erwachsene nicht bei Kindern und Jugendlichen verwendet werden. Für herzgesunde Kinder sind solche Normwerte allerdings bereits veröffentlicht.⁴² Die bei Kindern erhobenen Messwerte des TDI korrelieren besonders bei der PAH-CHD mit den invasiv gemessenen hämodynamischen Werten, sie können daher im Verlauf bei Kontrollen als geeignete Variable genutzt werden.³⁸ Sie könnten sich zudem bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, beispielsweise der IPAH, als nützliche

Verlaufparameter erweisen.³⁸ Bei Patientinnen und Patienten mit pädiatrischer PH ist die maximale Geschwindigkeit am lateralen Rand des Trikuspidalklappenrings (S') erheblich beeinträchtigt, je weiter die Erkrankung fortschreitet und je länger sie andauert, desto niedriger sind die Geschwindigkeitswerte.²⁸ Grundsätzlich ist der Gewebedoppler ein einfach reproduzierbares Verfahren, mit dem gut zwischen normaler und abnormaler rechtsventrikulärer Funktion unterschieden werden kann.¹ Eine wichtige Limitation ist allerdings, dass von einzelnen segmentalen Messungen auf die Funktion des gesamten rechten Ventrikels geschlossen wird, was regionale Beeinträchtigungen, zum Beispiel durch einen RV-Infarkt, außer Acht lässt.¹

• **Verhältnis des Durchmessers von RV/LV**

Bei der pulmonalen Hypertonie kommt es durch die zunehmende Druckbelastung des rechten Ventrikels zu einer Abflachung des interventrikulären Septums während der Systole.³⁸ Tritt dieser Fall ein, kann in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Papillarmuskel das sogenannte „D-Zeichen“ beobachtet werden, der normalerweise runde linke Ventrikel wirkt durch die Abflachung des Septums wie ein „D“ (Abbildung 10).⁴² Übersteigt der Druck im rechten Ventrikel sogar den systemischen Druck, kann das Septum am Ende der Systole auch in den linken Ventrikel vorgewölbt sein. Das Verhältnis von RV/LV kombiniert die Messung der Größe des rechten Ventrikels mit dem Ausmaß der auftretenden Septumverschiebung.³⁸ Die Kompression des linken Ventrikels durch den hypertensiv geschädigten rechten Ventrikel ist bei Kindern mit nachgewiesener pulmonaler Hypertonie deutlich häufiger zu finden als in gesunden Kontrollgruppen. Ein RV/LV-Verhältnis > 1 ist zudem mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei pädiatrischer PH assoziiert.³⁸ Liegt bei betroffenen Kindern eine pulmonalarterielle Hypertonie aufgrund eines angeborenen Herzfehlers vor, hat das RV/LV-Verhältnis aufgrund möglicher Links-Rechts-Shunts und der daraus folgenden Volumenüberlastung des rechten Ventrikels nur eine bedingte Aussagekraft.³⁸ Das endsystolisch abgeflachte Septum führt außerdem zu einer Änderung der linksventrikulären Form und Einschränkung der Funktion. Der sogenannte Exzentrizitätsindex beschreibt das Verhältnis zwischen dem anteroposterioren und septolateralen Durchmesser des linken Ventrikels, gemessen auf Höhe der Papillarmuskel.⁴² Ein diastolischer LV-Exzentrizitätsindex > 1 und ein abgeflachtes Septum korrelieren mit den invasi-

ven Messungen des pulmonalarteriellen Drucks und sprechen für einen negativen klinischen Verlauf bei Erwachsenen.⁴² Ausgehend von diesen Erfahrungen können diese Werte wahrscheinlich auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie als nützliche prognostische Faktoren verwendet werden.⁴²

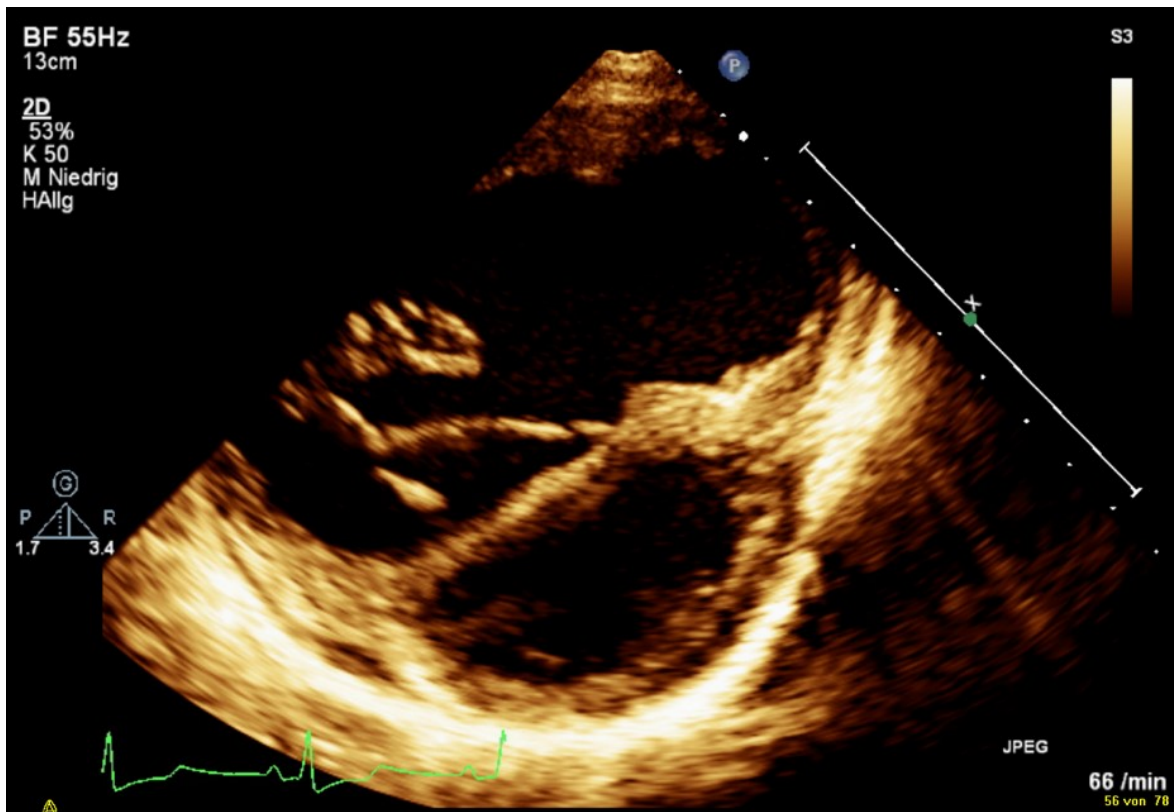


Abbildung 10: „D-Zeichen“ in der parasternal kurzen Achse. Durch die Verschiebung des Septums ist der linke Ventrikel deutlich abgeflacht und der rechte Ventrikel vergrößert (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)

- **Messung der pulmonalarteriellen Beschleunigungszeit (PAAT)**

Die PAAT (pulmonary artery acceleration time) beschreibt das Intervall vom Beginn des Auswurfs des rechten Ventrikels bis zum Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit, sie kann für die Abschätzung des systolischen rechtsventrikulären Drucks (RVSP) bzw. des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) genutzt werden.²⁸ Die Messung des Flussprofils der Pulmonalarterie erfolgt in der parasternal kurzen Achse mittels PW-Doppler im rechtsventrikulären Ausflusstrakt proximal der Pulmonalklappe (Abbildung 11³⁸). Dabei ist es wichtig, dass der Sensor des Dopplers genau in der Mitte der Pulmonalarterie liegt und die gleiche Ausrichtung wie die lange Achse der Arterie hat.³⁸ Bei Erwachsenen wird eine PAAT < 100 ms

als pathologisch betrachtet, die Wahrscheinlichkeit für einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck und pulmonalen Gefäßwiderstand ist hoch.³⁸ Für Kinder wird eine PAAT > 124 ms als Grenzwert zwischen gesunden Kindern und jenen mit pulmonaler Hypertonie definiert.²⁸ Trotz eines sehr schnellen Anstiegs der Flussgeschwindigkeit in der frühen Systole ist die erreichte Maximalgeschwindigkeit bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie deutlich vermindert.³⁸ Als limitierend für die Aussagekraft dieses Parameters gelten die Herzfrequenz und die Funktion des rechten Ventrikels, da die PAAT bei einer Tachykardie sinkt und bei einer systolischen Dysfunktion des Ventrikels verlängert wäre.³⁸

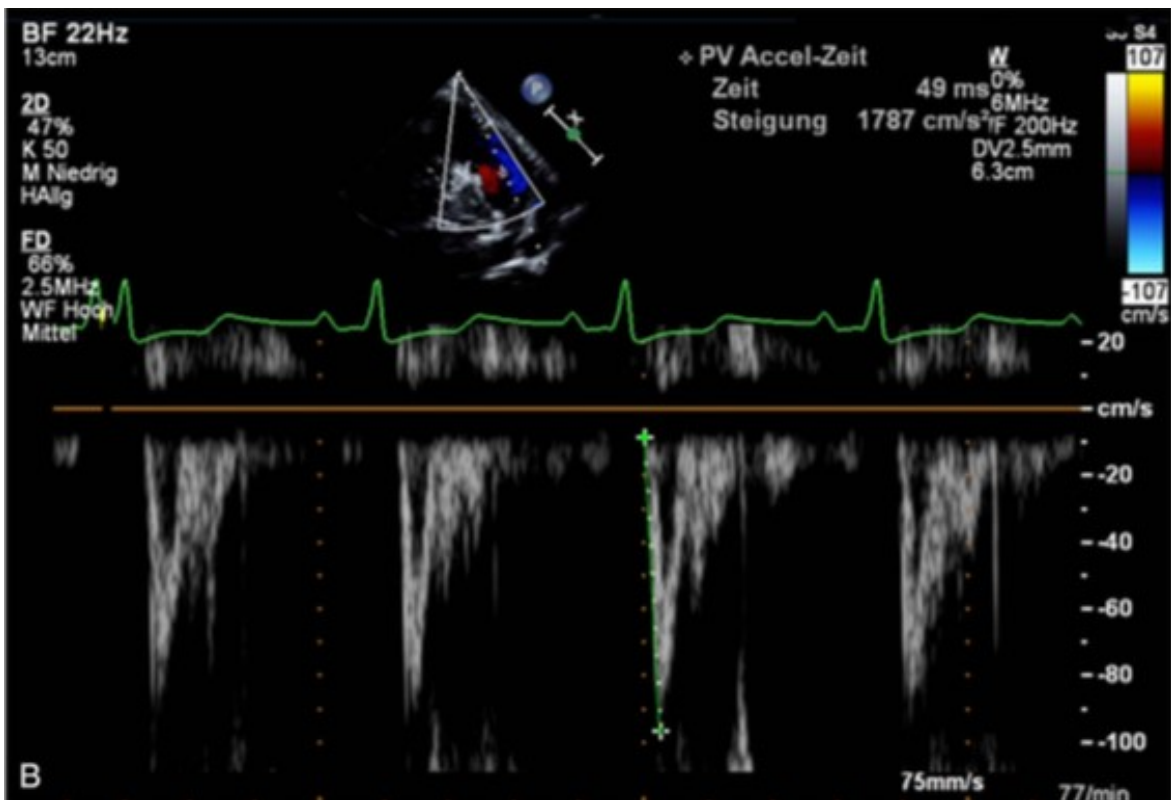


Abbildung 11: Messung der PAAT mittels PW-Doppler³⁸

- **Vergrößerungen des RA und RV**

Die Dimensionen von rechtem Vorhof und Ventrikel können echokardiographisch am besten in einem rechtsfokussierten apikalen Vier-Kammer-Blick erhoben werden, für eine korrekte Ausmessung sollte sichergestellt werden, dass der Ventrikel ohne Verkürzung dargestellt ist.¹ Bei der Untersuchung der rechten Herzhöhlen werden sowohl die Durchmesser als auch die Flächen bestimmt.²⁸ Eine Vergrößerung von Vorhof und Ventrikel sowie eine Wölbung des interatrialen Septums von

rechts nach links gelten bei Erwachsenen als deutliche Hinweise für einen erhöhten rechtsatrialen Druck und eine schlechte Dehnbarkeit des Herzens.⁴² Die ebenfalls bei Erwachsenen untersuchten Flächenwerte ergaben, dass ein Flächenmaß des rechten Vorhofs über 20 cm² als pathologisch gilt, Flächen > 27 cm² sind mit einer höheren Anzahl an benötigten Transplantationen und Todesfällen bei Patientinnen und Patienten mit IPAH assoziiert.²⁸ Ein dilatierter rechter Vorhof weist außerdem auf einen ebenfalls vergrößerten Ventrikel hin. Durch den ansteigenden Druck im rechten Vorhof kann zusätzlich die V. cava inferior erweitert sein.⁴² Eine verringerte Atemvariabilität der Vene (< 50 %) deutet auf einen erhöhten Druck hin. Dies kann bei Kindern zur Quantifizierung der Druckverhältnisse genutzt werden, die Größe der V. cava inferior ist altersabhängig variabel.⁴² Bei Erwachsenen besteht eine Dilatation des rechten Ventrikels ab einem Durchmesser > 42 mm basal und > 35 mm mittig im Ventrikel. Von einer Vergrößerung wird außerdem bei einem longitudinalen Wert > 86 mm end-diastolisch gesprochen.¹ Werte für herzgesunde Kinder sind bereits bekannt, ausreichend Daten bezüglich des vergrößerten rechten Herzens bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie sind allerdings noch nicht vorhanden.⁴²

Obwohl alle diese erhobenen Werte einzeln wenig Aussagekraft bezüglich einer Prognose haben, können sie im Rahmen eines spezifischen TTE-Protokolls für Kinder und Jugendliche mit pulmonaler Hypertonie aber Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung und mögliche Wirkung einer Therapie geben.³⁸ Für eine Ersteinschätzung bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie, Screening-Untersuchungen bei Hochrisikopatientinnen und -patienten und Verlaufskontrollen bei bestätigter PH ist die Echokardiographie eine bewährte Technik.⁴ Allerdings sollte immer bedacht werden, dass die Aussagekraft der Ergebnisse stark von den Untersuchenden und ihrer Erfahrung abhängig ist.⁴ Bei manchen klinischen Bildern, wie beispielsweise einem Emphysem, oder Faktoren wie dem Habitus können die Schallbedingungen außerdem eingeschränkt sein, wodurch einige Werte möglicherweise nicht erhoben werden können.⁴ Die Messungen zeigen zudem eine starke Abhängigkeit von der Bildqualität, dem Einfallwinkel der Echos, der Phase der Atmung und der Position von Schallkopf und den zu Untersuchenden selbst.⁴ Besonders bei Patientinnen und Patienten mit nur moderaten Abweichungen von den Standardwerten, können durch die genannten Fehlerquellen falsch pathologische oder falsch normale Werte entstehen.⁴

1.2.5 Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI)

Von den bereits genannten Werten zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion hat sich besonders der RV strain, also die end-systolische Längsdehnung des rechten Ventrikels, als nützlicher Prognosefaktor erwiesen, dies wurde beispielsweise 2013 in einer Studie von Fine et al.⁴⁰ nachgewiesen. Ryo et al.⁴⁴ konnten 2015 in einer Studie mit 3D-Echokardiographie allerdings feststellen, dass Parameter wie das end-systolische Volumen als prognostische Marker eine noch stärkere Aussagekraft hatten als der RV strain.⁴⁴ Darauf aufbauend wurde ein Index entwickelt, der sowohl die Längskomponente der RV-Veränderung als auch die end-systolisch erhobenen Parameter beinhaltet, der Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index (RVES RI).⁵ Dieser wird in einem auf das rechte Herz fokussierten apikalen Vier-Kammer-Blick erhoben und durch das Verhältnis der end-systolisch gemessenen Länge der freien lateralen Wand zur Höhe des Septums definiert.⁵ Die laterale Wand wird dabei vom lateralen Trikuspidalklappenring bis zum Übergang in das interventrikuläre Septum gemessen, die Höhe des Septums als gerade Linie von diesem Übergang bis hin zum septalen Trikuspidalklappenring (Abbildung 12⁵).

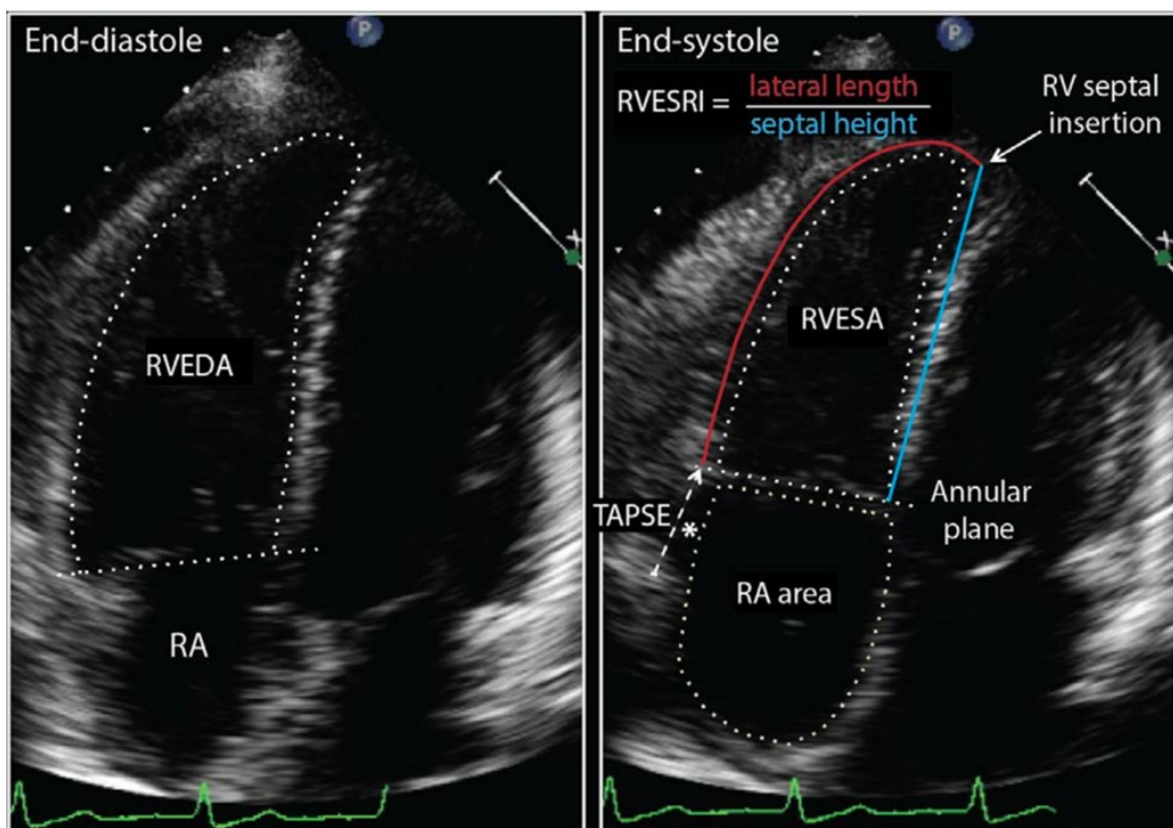


Abbildung 12: Messung des Right Ventricular End-Systolic Remodeling Index⁵

Der RVES RI konnte durch verschiedene Untersucher als einfach reproduzierbarer Parameter für erwachsene Patientinnen und Patienten etabliert werden.⁵ Die ersten Ergebnisse zeigten einen RVES RI von $1,21 \pm 0,07$ in der aus 80 Patientinnen und Patienten bestehenden gesunden Kontrollgruppe, die 228 von pulmonalarterieller Hypertonie betroffenen Patientinnen und Patienten wiesen einen RVES RI von $1,47 \pm 0,19$ auf.⁵ Das Krankheitsbild war mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von 49 ± 16 mmHg und einem pulmonalen Gefäßwiderstand von 3 – 54 WU m^2 in seinem Schweregrad äußerst variabel vertreten.⁵ Zusätzlich zu der Erhöhung des RVES RI kam es zu einer deutlichen Abnahme der TAPSE und der Längsdehnung des rechten Ventrikels im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁵ In den folgenden Kontrolluntersuchungen konnte eine deutliche Assoziation des RVES RI mit dem Outcome für die Betroffenen beobachtet werden. Dies zeigt, dass der RVES RI einen starken prognostischen Wert in Zusammenhang mit PAH hat.⁵ Für Kinder und Jugendliche muss zunächst ein Ausgangswert bei gesunden Kindern erhoben werden, bevor der RVES RI zur Prognose bei an pulmonaler Hypertonie Erkrankten genutzt werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv

Die ausgewerteten Daten wurden bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen erhoben, die sich in der kardiologischen Ambulanz der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie des LKH Graz vorstellten, um echokardiographische Kontrollen durchführen zu lassen. Diese Routineuntersuchungen erfolgten zwischen November 2013 und Dezember 2017, durchgeführt wurden sie von Univ. Prof. Dr. Köstenberger und OA Dr. Grangl.

Die häufigsten Fragestellungen bei den Untersuchungen waren die Abklärung eines neu aufgetretenen Herzgeräusches, ein angeborener Herzfehler in der Familienanamnese oder eine Kontrolluntersuchung bei beispielsweise einem schon diagnostizierten Lungenhochdruck. An den im Rahmen dieser Routineuntersuchungen gespeicherten Bildaufnahmen konnten retrospektiv Vermessungen durchgeführt werden, so dass die Patientinnen und Patienten nicht aktiv an den Messungen teilnehmen mussten.

Das eingeschlossene Patientinnen- und Patientenkollektiv umfasste insgesamt 120 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren. 80 davon gehörten zur herzgesunden Kontrollgruppe (38 Mädchen und 42 Jungen) im Alter von 4 Wochen bis 17,7 Jahren. Um als Kontrollgruppe für die an pulmonaler Hypertonie erkrankten Kinder und Jugendliche zu fungieren, wurden 40 Kinder aus dieser Gruppe entsprechend ihres Alters und Geschlechts mit den erkrankten Kindern gematcht. Sie waren zudem in Bezug auf Gewicht, Größe und Körperoberfläche, die nach der Mosteller Formel⁴⁵ berechnet wurde, mit den betroffenen Kindern vergleichbar.

Formel: Körperoberfläche [m²] = (Körpergröße [cm] x Körpergewicht [kg] / 3600)^{1/2}

Akzeptiert wurden komplett herzgesunde Kinder und Jugendliche sowie Kinder mit einem bestehenden Foramen ovale, wenn dies < 2 mm und mit einem minimalen Links-Rechts-Shunt vorlag. Bei Vorliegen von Deformitäten des Brustkorbs oder der Wirbelsäule, Chromosomenmutationen oder angeborenen Herzfehlern wie eine Pulmonalklappenstenose oder einem persistierenden Ductus arteriosus wurden die Betroffenen von der Studie ausgeschlossen.

Die weiteren 40 Kinder und Jugendliche, 18 Mädchen und 22 Jungen, hatten einen pulmonalen Hypertonus, dieser war idiopathischer Genese (9 Kinder) oder aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (20 Kinder) oder einer bronchopulmonalen Dysplasie (11 Kinder) sekundär erworben. Bei den Kindern mit PH-CHD wurden Betroffene mit posttrikuspidalen Links-Rechts-Shunts, wie sie bei einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder Atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD) auftreten, eingeschlossen, ausgeschlossen wurden jene mit isoliertem Atriumseptumdefekt (ASD). Die jeweils vorliegenden Herzfehler wurden bei allen Kindern operativ saniert, als diese im Durchschnitt ein halbes Jahr alt waren. Das Alter der eingeschlossenen Kinder mit pulmonaler Hypertonie lag zwischen 7 Wochen und 17,8 Jahren, das mittlere Alter bei 6,5 Jahren. Die demographischen Basisdaten der herzgesunden und erkrankten Kinder sind in Tabelle 5 dargestellt, die Daten entsprechen dem Mittelwert mit Standardabweichung oder dem Median mit Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen und dem Prozentsatz für kategoriale Daten.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen befanden sich alle Kinder in einem klinisch stabilen Allgemeinzustand.

Tabelle 5: Demographische Basisdaten der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

	Herzgesunde Kinder für Normwerte	Herzgesunde Kinder nach Alter gematcht	Kinder mit pulmonalem Hypertonus
Anzahl	80	40	40
Alter (Jahre)	7,25 ± 5,75	6,51 ± 5,84	6,53 ± 5,87
Geschlecht (% weiblich)	47,5 %	45 %	45 %
Gewicht (kg)	20,8 (3 – 76)	19 (3 – 76)	16,3 (1,5 – 70)
Größe (cm)	113 (50 – 191)	108,5 (50 – 191)	102 (40 – 185)
Körperoberfläche (m ²)	0,81 (0,2 – 2)	0,76 (0,2 – 2)	0,67 (0,13 – 1,9)

2.2 Studienaufbau

2.2.1 Echokardiographie in der Studie

Für die Durchführung der transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurde das handelsübliche Ultraschallgerät Sonos iE33 der Firma Philips (Andover, MA, USA) genutzt. Abhängig von Alter, Größe und Gewicht der Patientinnen und Patienten wurde ein Schallkopf mit einer Eindringtiefe von 5-1, 8-3 oder 12-4 MHz verwendet. Anschließend wurden unter Verwendung der Software Xcelera Echo von Philips Medical Systems (Eindhoven, Niederlande) an den digital gespeicherten Ultraschallbildern Messungen durchgeführt und diese analysiert. Alle Messungen erfolgten dreimal und wurden danach gemittelt, die Analyse erfolgte unabhängig voneinander durch zwei ausgebildete Echokardiographen. Der RVES RI wurde wie in Kapitel 1.2.5 beschrieben in einem rechts-fokussierten Vier-Kammer-Blick gemessen, die laterale Wandlänge geht vom lateralen Trikuspidalklappenring bis zum Übergang des rechten Ventrikels in das interventrikuläre Septum, die Höhe des Septums als gerade Linie von diesem Übergang bis hin zum septalen Trikuspidalklappenring. In Abbildung 13 ist eine Messung bei einem 7-jährigen Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu sehen, der gemessene RVES RI ergibt 1,63.

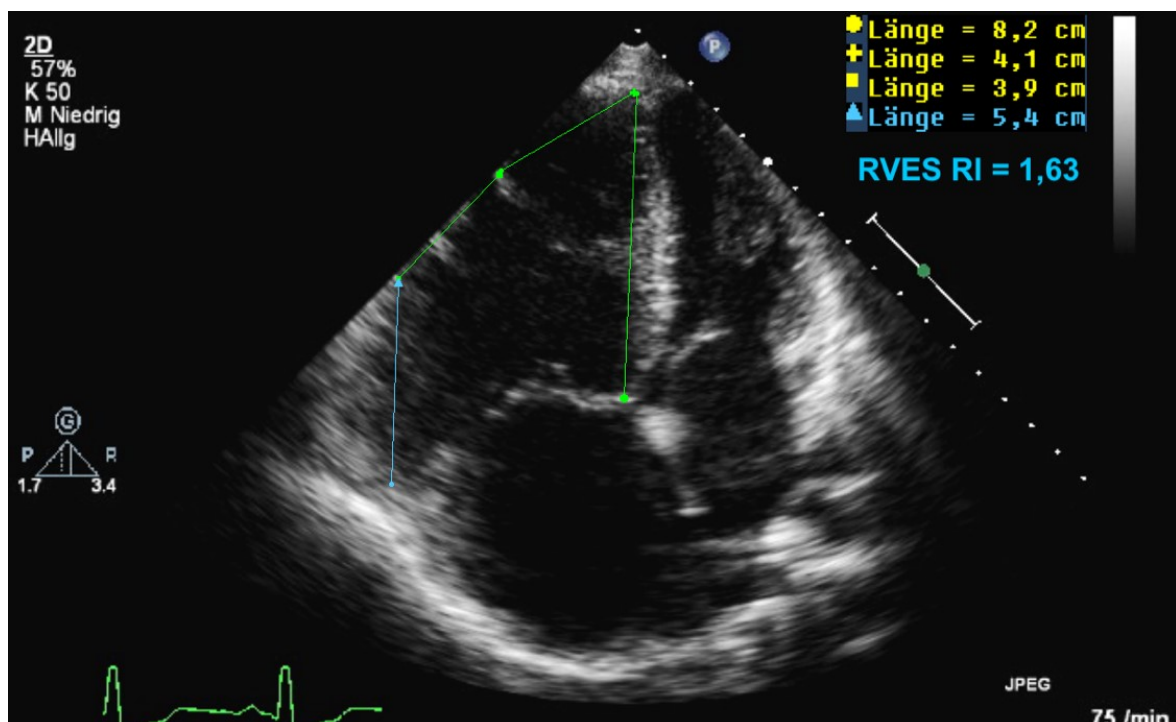


Abbildung 13: Messung des RVES RI bei einem 7-jährigen Jungen (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)

Zusätzlich zum RVES RI wurden bei den Untersuchungen der kranken Kinder und Jugendlichen weitere echokardiographische Werte zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion erhoben und analysiert. Dabei handelt es sich beispielsweise um die pulmonalarterielle Flussgeschwindigkeit (PAAT), die longitudinale systolische RV-Funktion (TAPSE), Gewebedoppler-Geschwindigkeiten (S') und das Verhältnis der Ventrikel zueinander (RV/LV Ratio).

2.2.2 Auswertung und statistische Analyse

Für die Durchführung der Datenanalyse wurde eine Datenbank erstellt, in der der gemessene RVES RI dokumentiert wurde. Zusätzlich wurden die Form der pulmonalen Hypertonie und das NYHA-Stadium aller beteiligten Kinder sowie ihr Gewicht, Geschlecht und ihre Größe eingetragen. Aus Geburts- und Untersuchungsdatum konnte das genaue Alter bei Untersuchung ausgerechnet werden. In einer mit Microsoft Office Excel erstellten Tabelle wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, um die Daten der herzgesunden Kinder mit denen der an pulmonaler Hypertonie leidenden Kinder und Jugendliche vergleichen zu können, diese Gruppen wurden noch jeweils weiter in Altersgruppen (< 1 Jahr, 1 – 3 Jahre, 4 – 6 Jahre, 7 – 9 Jahre, 10 – 12 Jahre, 13 – 15 Jahre und > 16 Jahre) unterteilt. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 26.

In der Kontrollgruppe wurden Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum des RVES RI für die einzelnen Altersgruppen berechnet, das Gleiche erfolgte in der Gruppe der erkrankten Kinder und Jugendlichen, damit zwischen den beiden Studiengruppen ein Vergleich gezogen werden konnte. Durch den Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung des RVES RI überprüft, so dass zum Nachweis der Signifikanz (p-Wert < 0,001) der Unterschiede ein Zweistichproben-T-Test durchgeführt werden konnte. Für die Darstellung weiterer echokardiographischer Daten wurden Streudiagramme erstellt, die den RVES RI gegen das RV/LV-Verhältnis, den LV Exzentrizitätsindex, die TAPSE und die PAAT betrachtet. Zudem wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Die Korrelation des RVES RI mit dem NYHA-Stadium konnte ebenfalls graphisch dargestellt und die statistische Signifikanz bei vorhandener Normalverteilung mittels Pearson-Korrelation bewiesen werden.

2.3 Ethikvotum

Die als retrospektive Datenanalyse geplante Studie wurde unter Berücksichtigung der ethischen Richtlinien und Forderungen durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Die echokardiographischen Messungen des RVES RI wurden im Rahmen geplanter Kontrolluntersuchungen durchgeführt, so dass für die Patientinnen und Patienten trotz Teilnahme an der Studie keine zusätzliche Belastung und kein vermehrter Zeitaufwand entstand. Sie wurden zur Wahrung der Anonymität mit einem numerischen Code versehen und bezogen auf das Alter und den Gesundheitsstatus verschiedenen Gruppen zugeordnet. Die Originaldaten konnten während der gesamten Studie nur von autorisierten Personen eingesehen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Normwerte des RVES RI bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen

Die in der Studie eingeschlossenen 80 herzgesunden Patientinnen und Patienten wurden echokardiographisch auf verschiedene Parameter untersucht. Der RVES RI lag bei diesen Kindern im Mittel bei $1,15 \pm 0,06$, der niedrigste Wert ergab einen RVES RI von 1,04, der höchste lag bei 1,34. Für eine weitere Auswertung wurden die Kinder in sieben verschiedenen Altersgruppen eingeteilt, um mögliche altersbedingte Unterschiede des RVES RI und Veränderungen im Verlauf des Aufwachsens zu erkennen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 festgehalten. Anhand dieser Werte zeigt sich, dass der RVES RI nicht mit dem Alter korreliert, bei älteren Kindern und Jugendlichen kommt es also trotz des Anstiegs von Körpergewicht und -größe nicht zu einem höheren RVES RI.

Tabelle 6: Referenzwerte des RVES RI für herzgesunde Kinder und Jugendliche

Altersgruppe	Anzahl	RVES RI	Standardabweichung
< 1 Jahr	15	1,15	$\pm 0,05$
1-3 Jahre	13	1,15	$\pm 0,05$
4-6 Jahre	17	1,18	$\pm 0,06$
7-9 Jahre	8	1,19	$\pm 0,08$
10-12 Jahre	7	1,14	$\pm 0,05$
13-15 Jahre	13	1,15	$\pm 0,07$
> 16 Jahre	7	1,12	$\pm 0,05$

3.2 Der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich zu den Normwerten herzgesunder Kinder

Bei den 40 Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie wurde ebenfalls der RVES RI gemessen und ausgewertet. Er lag im Mittel bei $1,42 \pm 0,15$, die

Spannweite reichte von 1,09 – 1,72. Die Untersuchungen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen zeigten wie bei der gesunden Kontrollgruppe keinen besonderen Anstieg mit zunehmendem Alter (Tabelle 7). Die Korrelation zwischen Alter und RVES RI ist mit einem p-Wert > 0,05 im Zweistichproben-T-Test statistisch nicht signifikant. Unterschiede zwischen den hier untersuchten Kindern sind auf die zum Teil geringe Anzahl pro Altersgruppe sowie die heterogene Ausprägung der Erkrankung bei den einzelnen Patientinnen und Patienten zurückzuführen.

Tabelle 7: RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie

Altersgruppe	Anzahl	RVES RI	Standardabweichung
< 1 Jahr	9	1,33	± 0,14
1-3 Jahre	8	1,44	± 0,14
4-6 Jahre	8	1,49	± 0,19
7-9 Jahre	4	1,33	± 0,05
10-12 Jahre	1	1,34	0
13-15 Jahre	5	1,44	± 0,08
> 16 Jahre	5	1,49	± 0,17

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Werte des RVES RI bei den kranken Kindern sind im Vergleich zu denen der gesunden, nach Alter und Geschlecht gematchten Gruppe ($1,15 \pm 0,07$, 1,04 – 1,31) deutlich höher. Die statistische Signifikanz der Abweichung konnte mittels Zweistichproben-T-Test bewiesen werden ($p < 0,001$). Die Unterschiede sind in Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass nicht nur die Normalverteilung des RVES RI in der Gruppe der erkrankten Kinder deutlich höhere Werte aufweist, sondern dass auch die Ausprägung weiter verteilt ist. Da die pulmonale Hypertonie langfristig zu einer Druckbelastung und nachfolgender Dilatation des rechten Ventrikels führt, ist die Erhöhung des RVES RI im Vergleich zu den gesunden Kindern grundsätzlich zu erwarten. Die Markierung der zweifachen Standardabweichung in Abbildung 15 zeigt zudem, dass sich der RVES RI bei 34 der 40 untersuchten erkrankten Kinder

(85 %) über diesem Wert befand. Der RVES RI + 2 Standardabweichung könnte sich somit bei weiteren Untersuchungen als Grenzwert für die Indikation einer vorliegenden pulmonalen Hypertonie etablieren.

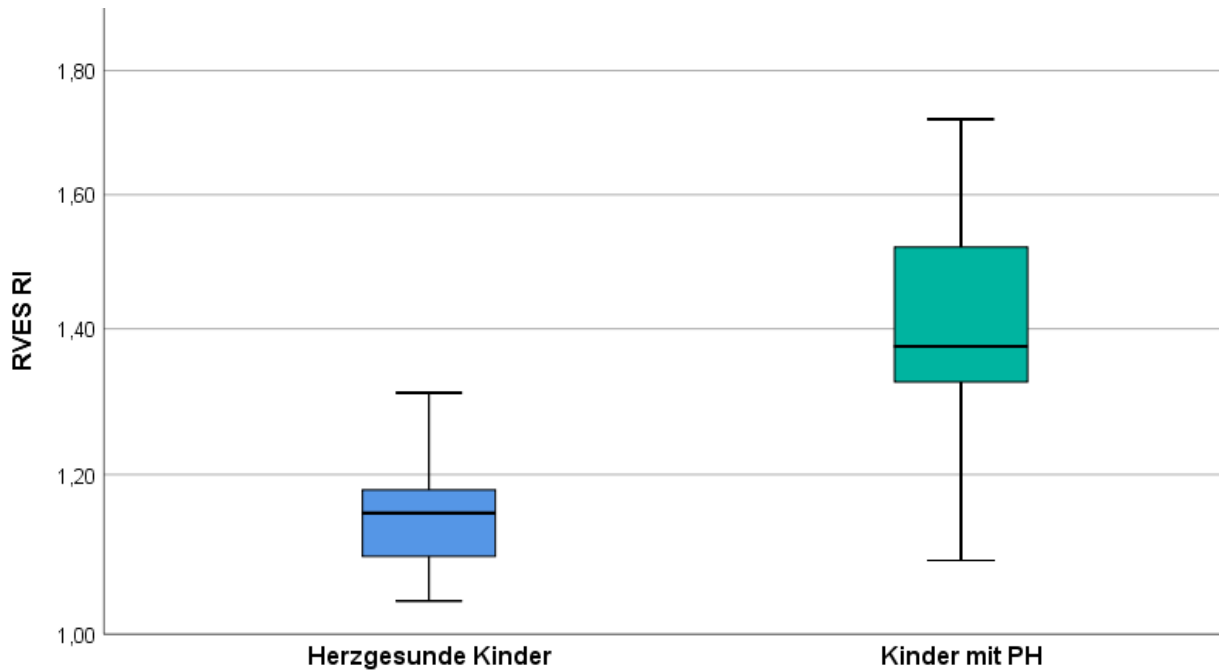


Abbildung 14: RVES RI Werte für Kinder mit PH (n = 40) und nach dem Alter und Geschlecht gematchte herzgesunde Kinder (n = 40)

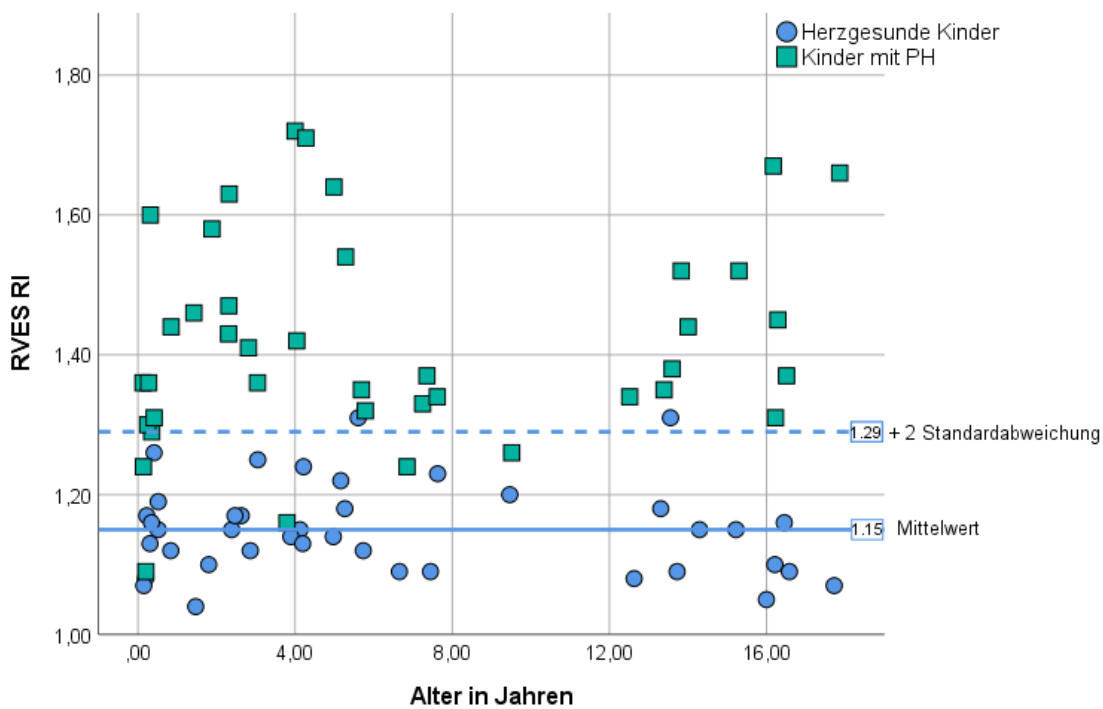


Abbildung 15: RVES RI Werte für Kinder mit PH und herzgesunde Kinder. Der Mittelwert gesunder Kinder wird durch die durchgehende Linie angezeigt, die unterbrochene Linie kennzeichnet die 2-fache Standardabweichung dieses Wertes.

Bei den Kindern mit pulmonaler Hypertonie wurden echokardiographisch weitere Parameter des rechten Herzens untersucht. Wie in Abbildung 16 dargestellt, zeigte sich eine positive Korrelation des RVES RI mit dem RV/LV Verhältnis ($r = 0,68$) und dem LV-Exzentrizitätsindex ($r = 0,66$) als Parameter der Interaktion zwischen dem linken und dem rechten Ventrikel sowie eine tendenziell negative Korrelation des RVES RI mit der TAPSE ($r = -0,17$) und der PAAT ($r = -0,22$), die zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion verwendet werden können.

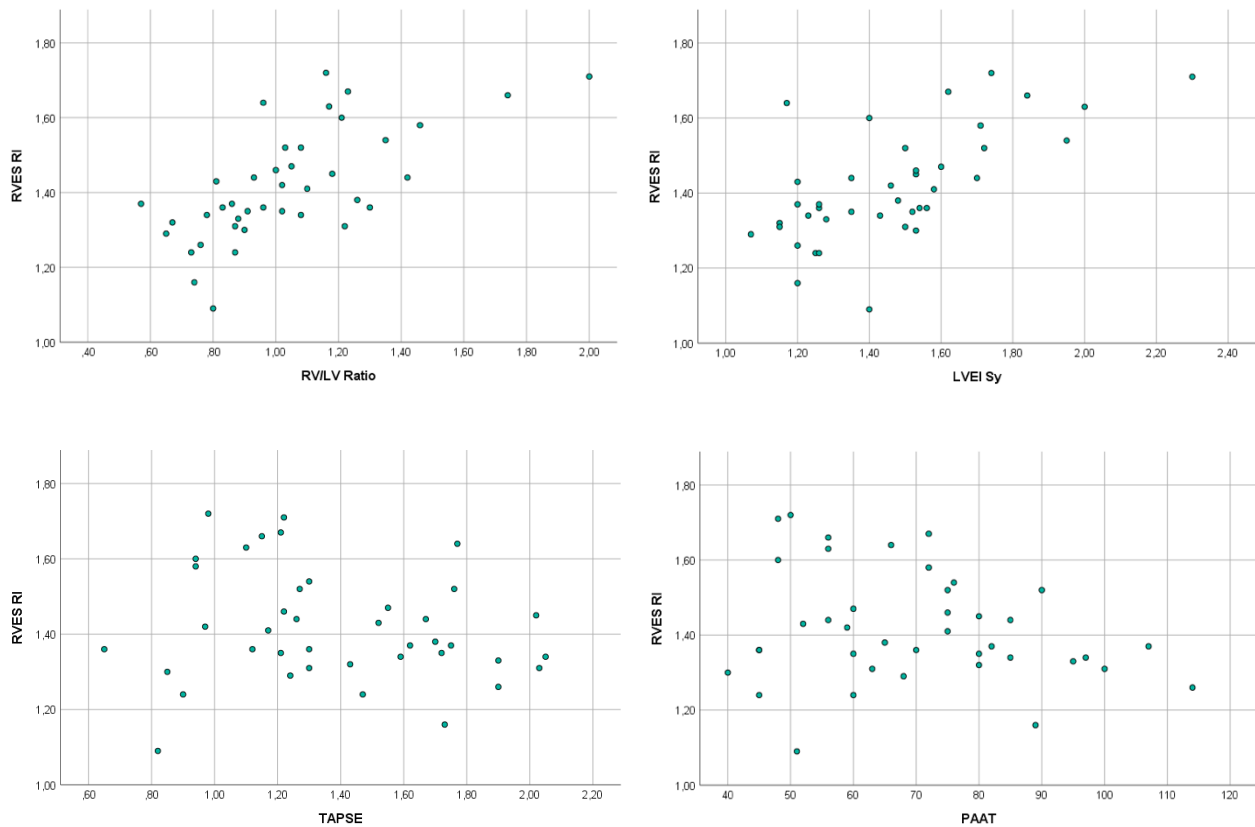


Abbildung 16: Zusammenhang des RVES RI mit dem RV/LV Verhältnis, dem LV-Exzentrizitätsindex (LVEI Sy), der TAPSE und der PAAT.

3.3 Korrelation des RVES RI mit den NYHA-Stadien

Das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie sowie die damit einhergehende Beeinträchtigung wurde bei den erkrankten Kindern und Jugendlichen anhand der NYHA-Klassifikation (siehe Tabelle 3) quantifiziert. Von den 40 eingeschlossenen Kindern befanden sich sieben Kinder in Gruppe III, also mit einer deutlich eingeschränkten Leistungsfähigkeit schon bei geringer körperlicher Aktivität, 12 Kinder in Gruppe II,

die bei alltäglicher Aktivität leichte Einschränkungen verspüren und 14 Kinder in Gruppe I, in der alltägliche Aktivitäten ohne Einschränkungen der Leistungsfähigkeit durchgeführt werden können. Die übrigen sieben Kinder waren noch keiner Gruppe zugeteilt, da sie noch keine beschriebenen Beeinträchtigungen durch die Krankheit aufwiesen. In der kleinen hier präsentierten Stichprobe fällt auf, dass sich diese Kinder alle in der untersten Altersgruppe befinden (Tabelle 8), die Erkrankung also zu Beginn noch keinen so großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit zu haben scheint. Mit zunehmendem Alter und möglicherweise längerem Vorhandensein der Erkrankung werden die betroffenen Organe immer mehr geschädigt und die Leistungsfähigkeit nimmt ab, so dass die Kinder in eine höhere NYHA-Gruppe eingeteilt werden. Die hier untersuchten Werte lassen allerdings wichtige Faktoren wie die Art der Behandlung, das Alter bei Diagnosestellung und die Ursache der pulmonalen Hypertonie außer Acht, so dass kein direkter Zusammenhang zwischen Alter und NYHA-Stadium gestellt werden kann.

Tabelle 8: NYHA-Klassifikation bei Kindern und Jugendlichen mit PH

Altersgruppe	NYHA			
	kein	I	II	III
< 1 Jahr	7	2	0	0
1-3 Jahre	0	4	2	2
4-6 Jahre	0	2	4	2
7-9 Jahre	0	3	1	0
10-12 Jahre	0	1	0	0
13-15 Jahre	0	0	4	1
> 16 Jahre	0	2	1	2

Zwischen dem NYHA-Stadium und dem RVES RI kann allerdings eine deutliche Korrelation ($r = 0,56$, $p < 0,001$) erfasst werden, Abbildung 17 zeigt die Zunahme des Werts an sich und die größere Spannbreite des RVES RI bei Anstieg des NYHA-Stadiums. Besonders auffällig sind die vielen hohen RVES RI-Werte mit einem Median von 1,63 in der Gruppe III der NYHA-Klassifikation, die zeigen, dass

ein fortgeschrittenes Stadium der pulmonalen Hypertonie mit deutlicher körperlicher Beeinträchtigung auch mit einem Anstieg des RVES RI einhergeht. Im Umkehrschluss fällt auf, dass bei den Patientinnen und Patienten mit einem im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe geringen Anstieg des RVES RI (Median 1,30 bzw. 1,34 im Vergleich zu 1,15) noch keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei alltäglicher Aktivität (NYHA 0 oder I) vorliegt.

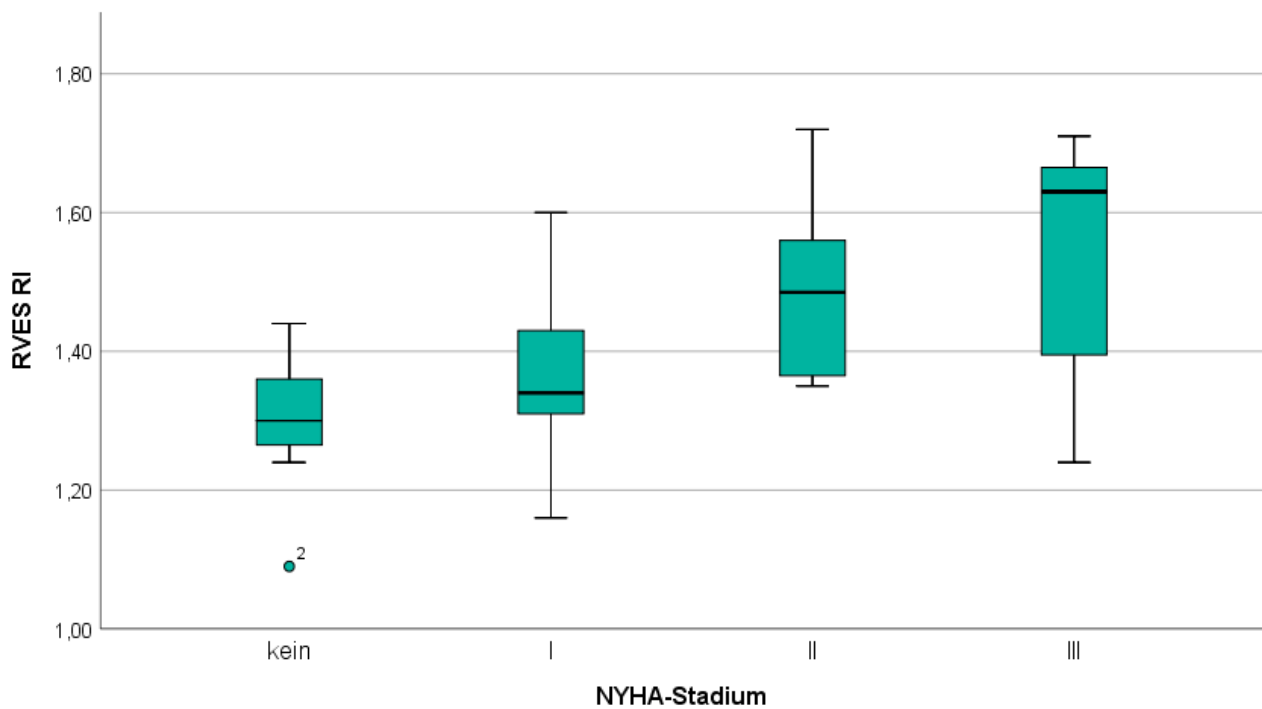


Abbildung 17: Zusammenhang von RVES RI und NYHA-Stadium bei Kindern mit Pulmonaler Hypertonie

4 Diskussion

Die Echokardiographie mit der Beurteilung des rechten Herzens ist für die Diagnostik der pulmonalen Hypertonie und Kontrollen im Verlauf der Krankheit zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden geworden.³⁹ Obwohl die pulmonale Hypertonie als Erkrankung vor allem das Gefäßsystem der Lunge betrifft, hat sich eine enge Verbindung zwischen der Überlebensrate der Betroffenen und der Funktion des rechten Herzens herausgestellt.⁴¹ Unabhängig von der grundlegenden Ursache der pulmonalen Hypertonie ist ein beginnendes Rechtsherzversagen mit einer deutlich höheren Mortalität der Betroffenen assoziiert, was eine regelmäßige und genaue Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion notwendig macht.⁴⁰ Grundsätzlich konnte beobachtet werden, dass echokardiographisch erfasste charakteristische Veränderungen des linken und rechten Herzens mit der Schwere der Erkrankung und ihrem Verlauf, also auch mit der WHO-Klassifikation und wichtigen hämodynamischen Parametern korrelieren.³⁹ Besonders bei Säuglingen und kleinen Kindern, für die Standarduntersuchungen wie eine MRT oder Katheteruntersuchung nur mit einer Sedierung und einfache Belastungstests meist gar nicht möglich sind, gilt das nicht-invasive und schnell durchführbare Verfahren deshalb als eine der wichtigsten Methoden für wiederholende Messungen und Folgeuntersuchungen.³⁹

Der untersuchte RVES RI gilt als neuer Parameter, mit dem die Morphologie und mögliche Dilatation des rechten Ventrikels bei an pulmonaler Hypertonie erkrankten Patientinnen und Patienten beschrieben werden soll.⁵ Im Rahmen dieser Studie konnte demonstriert werden, dass der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit einer pulmonalen Hypertonie im Vergleich zu den ebenfalls in der Studie erhobenen Werten gesunder Kinder erhöht ist. In Abbildung 18 können die Unterschiede des im rechten Ventrikel gemessenen RVES RI zwischen einem neun Jahre alten gesunden Kind und einem 9-Jährigen mit pulmonaler Hypertonie verdeutlicht werden. Die bei herzgesunden Kindern erhobenen Werte liegen mit einem Mittelwert von $1,15 \pm 0,06$ in einem ähnlichen Bereich wie die von gesunden Erwachsenen, die beispielsweise durch Amsallem et al.⁵ bereits veröffentlicht wurden, dort lag der RVES RI der gesunden Kontrollgruppe bei $1,21 \pm 0,07$.⁵ Im Vergleich zu anderen echokardiographisch gemessenen Werten stellt sich der RVES RI als verlässlicher nicht-invasiver prognostischer Faktor für den Verlauf von Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar, die Veränderung des RVES RI über die Zeit gilt

dabei als signifikant.⁵ Ein entscheidender Vorteil des RVES RI als Verlaufsparemeter ist seine einfache Darstellung und die Reproduzierbarkeit, er wird durch die Einstellung verschiedener apikaler Ebenen und Darstellung durch unterschiedliche Echokardiographieere deutlich weniger beeinflusst als andere Parameter der rechtsventrikulären Funktion.⁵

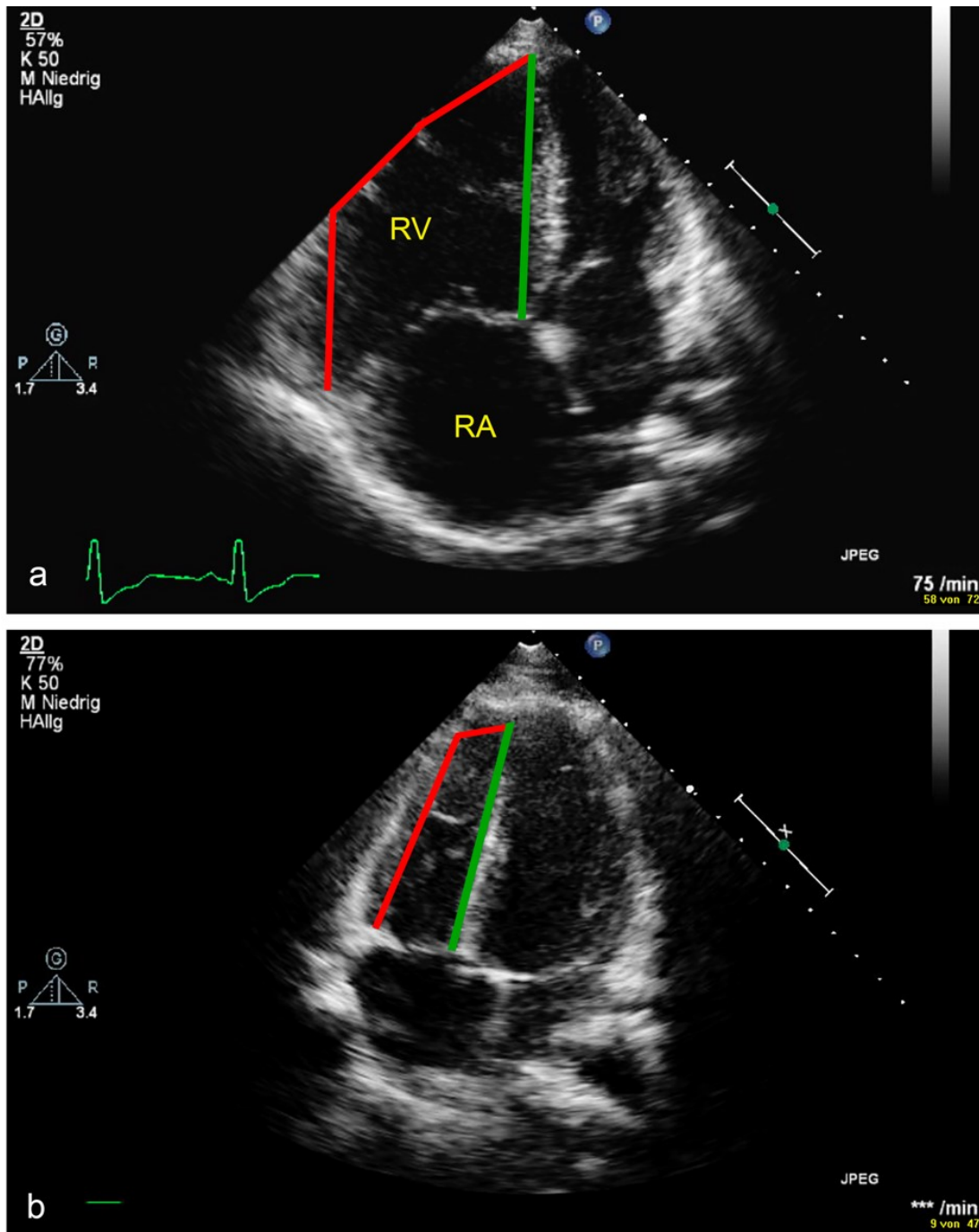


Abbildung 18: Messung des RVES RI bei 9-jährigen Kindern. (a) an PH erkranktes Kind und (b) gesundes Kind (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)

Der bereits von Ryo et al.⁴⁴ demonstrierte Zusammenhang eines pathologisch veränderten rechten Ventrikels mit den Stadien der funktionellen Klassifizierung der New York Heart Association bei Erwachsenen konnte auch für Kinder und Jugendliche mit pulmonaler Hypertonie bestätigt werden. In der durchgeführten Studie fand sich eine positive Korrelation des RVES RI als Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion mit den erhobenen NYHA-Stadien der betroffenen Kinder, was bestätigt, dass der Schweregrad der Erkrankung und die Prognose eng mit der Funktion besonders des rechten Herzens zusammenhängen. Die Veränderung des rechten Ventrikels mit Drucküberlastung hat einen starken Einfluss auf das allgemeine Überleben bei Patientinnen und Patienten mit PH.⁴⁴ Weitere echokardiographische Parameter wie TAPSE und PAAT hatten in der beobachteten Kohorte eine negative Korrelation mit dem RVES RI. Eine deutliche Abnahme der TAPSE als longitudinale systolische RV-Funktion bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern wurde in der Literatur bereits beschrieben.³⁸ Diese Funktionsabnahme zeigt sich mit einem erhöhten RVES RI. Als weitere Parameter konnten eine Zunahme des RV/LV Verhältnisses sowie des LV-Exzentrizitätsindex als Zeichen der bereits beschriebenen Drucküberlastung des rechten Ventrikels positiv mit dem RVES RI korreliert werden, sie gelten als wichtige Merkmale für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung.⁴² Aus dieser Verknüpfung lässt sich ableiten, dass der RVES RI auch einen Rückschluss auf die Dilatation des rechten Ventrikels und die Beziehung der Ventrikel zueinander zulässt.

Die geringe Anzahl von 40 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit pädiatrischer PH schränkt allerdings die Validität der in dieser Studie untersuchten Werte ein. Es kann deswegen nicht ausgeschlossen werden, dass bei größeren Fallzahlen leicht differenzierte Normwerte ermittelt werden würden. Weitere Limitationen durch einen möglichen Einfluss unterschiedlicher Behandlungsstrategien, wie beispielsweise die frühzeitige operative Therapie der Kinder mit PH-CHD, können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich können wichtige Faktoren wie der zeitlich genaue Krankheitsbeginn und -verlauf bei einer retrospektiven Datenanalyse oft nicht ausreichend eruiert werden. Retrospektive Studien zeichnen sich zudem dadurch aus, dass mögliche Kausalzusammenhänge verschiedener Werte zwar angenommen, aber nicht endgültig nachgewiesen werden können. Andere störende Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen, werden oft nicht oder

nicht genau genug aufgezeichnet und mit einbezogen, die Ergebnisse dieser Studien sind in ihrer Validität also grundsätzlich limitiert.

Der grundlegende Ansatz, den RVES RI als neuen echokardiographischen Index bei Kindern mit pädiatrischer PH zu erheben und mit den bereits bekannten und im alltäglichen Gebrauch verwendeten Parametern sowie dem klinischen Bild (NYHA-Stadien) zu vergleichen, war jedoch möglich und zeigte eine klinische Relevanz für die Beurteilung der Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Schlussfolgerung

Der RVES RI ist ein echokardiographischer Wert, mit dem die Veränderung von Größe, Form und Funktion des rechten Ventrikels im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie einfach, zeitsparend und kostengünstig gemessen werden kann. Grundsätzlich können neue Parameter wie der RVES RI bereits vorhandene Werte zur Beurteilung von Größe, Funktion und Hämodynamik des rechten Ventrikels ergänzen und deren Aussagekraft möglicherweise verbessern. Besonders bei einer ersten echokardiographischen Untersuchung kann der RVES RI ab Überschreiten definierter Grenzwerte auf eine Dilatation des rechten Herzens durch eine Druckbelastung hinweisen und damit einen Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie erhärten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zunächst die Hypothese, dass der RVES RI bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Jugendlichen erhöht ist. Zudem korreliert ein Anstieg des RVES RI mit einer Verschlechterung des NYHA-Stadiums. Die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie spielte keine Rolle beim Anstieg des RVES RI. Für die Festlegung eines genau definierten Grenzwertes des RVES RI, ab dem eine pulmonale Hypertonie sehr wahrscheinlich ist, sollten die im Rahmen der Studie erhobenen Werte allerdings noch in weiteren Studien bestätigt werden. Die Validität der Messmethode kann dadurch noch weiter untermauert werden, damit die Erhebung des RVES RI anschließend in der klinischen Routineuntersuchung etabliert werden kann. Nach Definition eines Grenzwertes für das wahrscheinliche Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie könnten die echokardiographisch erhobenen Parameter die Rechtsherzkatheteruntersuchung als momentan wichtigstes diagnostisches Mittel ergänzen

und möglicherweise ersetzen, damit letztere als invasiver Eingriff nur bei unklaren Befunden durchgeführt werden muss und besonders Kindern, die für die Untersuchung eine Narkose benötigen, erspart bleiben kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zusätzlich zu der Untersuchung der an pulmonaler Hypertonie erkrankten Kinder und Jugendlichen auch grundlegende Werte des RVES RI bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen erhoben, die nun in zukünftigen echokardiographischen Untersuchungen bereits als Referenzwerte für unterschiedliche Altersgruppen genutzt werden können. Bei der Datenerhebung zeigte sich, dass der RVES RI vom Säugling bis zum jungen Erwachsenen keine wesentliche Änderung aufweist, das Verhältnis der rechtsventrikulären lateralen Wand zum interventrikulären Septum bleibt also beim Heranwachsen der Kinder fast gleich und entspricht in etwa den bereits bei Erwachsenen erhobenen Werten. Mit diesem Grundwissen kann die Beurteilung des RVES RI bereits in der routinemäßig durchgeführten echokardiographischen Untersuchung genutzt werden, um Kinder und Jugendliche mit einer Pathologie frühzeitig zu identifizieren. Ein erhöhter RVES RI spricht dabei für einen durch Umbau und volumenbedingte Dilatation veränderten rechten Ventrikel.

5 Literaturverzeichnis

1. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
2. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2013; 165: 1024–1031.
3. Grapsa J, O'Regan DP, Pavlopoulos H, et al. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 64–73.
4. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 243–253.
5. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right Heart End-Systolic Remodeling Index Strongly Predicts Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. CLINICAL PERSPECTIVE: Comparison With Validated Models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005771.
6. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2551–2569.
7. Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S, et al. (eds). *Physiologie. 7.*, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014.
8. Herold G (ed). *Innere Medizin 2018*. Köln: Gerd Herold, 2018.
9. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50.
10. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916.
11. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D117–D126.
12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41.
13. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037–2099.
14. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *The Lancet* 2012; 379: 537–546.
15. Silbernagl S, Lang F, Gay R, et al. *Taschenatlas Pathophysiologie. 5.*, unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2018.
16. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655–1665.

17. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–2247.
18. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 328–337.
19. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii42–ii48.
20. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.
21. Kerbl R, Kurz R, Reiter K, et al. *Checkliste Pädiatrie*. 5., vollständig aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016.
22. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, et al. (eds). *Pädiatrie*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2012.
23. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary Artery Hypertension in Formerly Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Features and Outcomes in the Surfactant Era. *PEDIATRICS* 2007
24. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii49–ii56.
25. Mebus S, Apitz C, Diller G-P, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter, http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_Pulmonalarterielle_Hypertonie_Go220915.pdf (2015).
26. von Mutius E, Gappa M, Eber E. *Pädiatrische Pneumologie*. 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin, 2014.
27. 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). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
28. Koestenberger M, Hansmann G, Apitz C, et al. Diagnostics in Children and Adolescents with Suspected or Confirmed Pulmonary Hypertension. *Paediatr Respir Rev* 2016; 23: 3–15.
29. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Für Kardiologie* 2005; 94: 488–509.
30. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, et al. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol* 2009
31. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii67–ii85.

32. Christ J, Sagmeister V, Urban-&-Fischer-Verlag. *BASICS Kardiologie*. 2019.
33. Gesenhues S, Gesenhues A, Weltermann B, et al. (eds). *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*. 8. Auflage. München: Elsevier, 2017.
34. Delorme S, Debus J. *Sonographie*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2005.
35. Seeberger MD, Zerkowski H-R (eds). *Die Echokardiographie im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich*. Darmstadt: Steinkopff, 2007.
36. Flachskampf FA, Angermann C (eds). *Praxis der Echokardiographie: das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*. 2., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007.
37. Deeg K-H, Hofmann V, Hoyer PF. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie: Lehrbuch und Atlas*. 5., unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2018.
38. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii14–ii22.
39. Ploegstra M-J, Roofthoof MTR, Douwes JM, et al. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Early Study on Assessing Disease Severity and Predicting Outcome. *Circ Cardiovasc Imaging*; 8. Epub ahead of print January 2015. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000878.
40. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 711–721.
41. Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, et al. Noninvasive Imaging in the Assessment of the Cardiopulmonary Vascular Unit. *Circulation* 2015; 131: 899–913.
42. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, et al. Transthoracic Echocardiography in the Evaluation of Pediatric Pulmonary Hypertension and Ventricular Dysfunction. *Pulm Circ* 2016; 6: 15–29.
43. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 715–719.
44. Ryo K, Goda A, Onishi T, et al. Characterization of Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Patient Outcomes by 3-Dimensional Wall Motion Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*; 8. Epub ahead of print June 2015. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003176.
45. Mosteller R. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098–1098.

