

# **Diplomarbeit**

**Echokardiographische Dimensionswerte des linken bzw. rechten Herzens  
und Ventrikel-Ventrikel Interaktionen und deren Wert bei pädiatrischen  
PatientInnen mit pulmonalem Hypertonus**

eingereicht von

**Jekaterina Baumgartner**

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

OA Dr. Stefan Kurath-Koller

*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 02.06.2019*

*Jekaterina Baumgartner eh.*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich meinem Betreuer OA Dr. Köstenberger sowie meinem Zweitbetreuer OA Dr. Kurath-Koller für die großartige Hilfe und Unterstützung während der Verfassung dieser Arbeit danken!

Ein großes Dankeschön gilt auch Dr. Katharina Meinel, die mich während meiner Famulatur auf der Kinderkardiologie betreut hat und mich auf die Idee gebracht hat, diesem Fachgebiet meine Diplomarbeit zu widmen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Lena Ribic und Florian Gallob bedanken, die bei der Korrektur dieser Arbeit mitgewirkt haben und bei meiner Familie sowie Freunden, die mich während meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

# Zusammenfassung

Hintergrund: Echokardiographische Dimensionswerte des linken Atriums und linken Ventrikels und die Messung der biventrikulären Funktion des Herzens sind ein essentieller Bestandteil einer echokardiographischen Evaluierung bei Erwachsenen mit pulmonalem Hypertonus (PH). Im Kindesalter sind derartige Untersuchungen bisher nicht ausreichend verfügbar, würden aber zur detaillierteren Evaluierung der Größenveränderung bzw. Funktionseinschränkung der linken Herzkammer bei pädiatrischen PatientInnen mit PH beitragen.

Methodik: Die Studiengruppe setzt sich aus 50 Kindern und jugendlichen PatientInnen mit PH zusammen. Die Messungen wurden durch ein international übliches Studienprotokoll für transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Für die Auswertung wurden Dimensionswerte des linken bzw. rechten Herzens (LV bzw. RV) und Ventrikel-Ventrikel Interaktionswerte (RV/LV) Ratio sowie dem LV eccentricity index (LVEI) erhoben und mit der Krankheitsschwere (der NYHA bzw. ROSS Klassifikation) und biochemischen Markern rechts-atrialer Dilatation (NT-pro BNP) in Verbindung gebracht.

Ergebnisse: Bei unseren PatientInnen mit PH konnte mit zunehmender Krankheitsschwere (NYHA/ROSS) ein Abfall der LV ejection fraction (LVEF), eine Zunahme des LVEI sowie eine zunehmende rechtsatriale/linksatriale (RA/LA) und RV/LV Ratio gezeigt werden. Das NT-pro BNP stieg gemeinsam mit der Ratio von systolischen pulmonal-arteriellem Druck/systolisch systemischen Druck (sPAP/sSAP ratio) und der Krankheitsschwere an. Die sPAP/sSAP Ratio nahm bei höherem LVEI, höherer RA/LA sowie RV/LV Ratio und RV/LV end-diastolischer (RVED/LVED) Area Ratio zu. Zwischen dem pulmonary vascular resistance index (PVRi) und der RVEDd/LVEDd Ratio sowie der RVED/LVED Area Ratio, der RV/LV und RA/LA Area Ratio konnte ein positiver Zusammenhang gezeigt werden. Mit einer Zunahme der sPAP/sSAP Ratio konnte ein Abfall des systolischen Funktionsparameters tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) und der LVEF beobachtet werden. Beim Anstieg des PVRi kam es zum Abfall von TAPSE, der LVEF und zur Steigerung des LVEI.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass mit einer Progression des PH eine Größenveränderung des LV einhergeht und dass bei ausgeprägtem PH auch eine Funktionseinschränkung des LV eintreten kann. Dies zeichnet den hohen Stellenwert der Ventrikel-Ventrikel Interaktion in der Einschätzung von pädiatrischen PH PatientInnen aus.

## Abstract

Background: Echocardiographic dimension parameters of the left atrium (LA), left ventricle (LV) and measurement of biventricular function are an essential part of the echocardiographic evaluation in adults with pulmonary hypertension (PH). However, for children with PH there is a lack of information.

Methods: Our study group consists of 50 children and adolescent patients with PH. The measurements were performed with an internationally used study protocol for transthoracic echocardiography and afterwards analyzed with an off-line software. We used the echocardiographic collected data of the left such as right heart and ventricular-ventricular interaction parameters (such as right ventricle (RV)/LV ratio, and LV eccentricity index (LVEI) to match them with the severity of the disease (NYHA/ ROSS classification), prognostic hemodynamic parameters and a surrogate biomarker of the right atrial stretch (NT-pro BNP).

Results: In our PH patients the severity of the disease (NYHA/ROSS) increased with a decreasing LV ejection fraction (LVEF), an increasing LVEI and a higher right atrial/LA (RA/LA) and RV/LV dimension ratio. The NT-pro BNP rose with a higher ratio of the systolic pulmonary artery pressure to the systolic systemic pressure (sPAP/sSAP) and the severity of PH. The sPAP/sSAP ratio increased with higher LVEI, RA/LA and RV/LV ratios as well as with a higher RV/LV end-diastolic (RVED/LVED) area ratio. Between the indexed pulmonary vascular resistance (PVR<sub>i</sub>) and the RVEDd/LVEDd ratio and with a higher RVED/LVED area ratio, RV/LV and RA/LA area ratio we found a positive correlation. With an increasing sPAP/sSAP ratio, the systolic function parameter tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was impaired. The PVR<sub>i</sub> increased with a decreasing TAPSE. The LVEF dropped with increasing sPAP/sSAP ratio and with an increasing PVR<sub>i</sub>. A gaining PVR<sub>i</sub> was associated with higher LVEI in our children with PH.

Conclusion: We could show that a progression of PH disease's severity is associated with a change in the size of the LV and to some extent a loss of LV function within a severe disease stage. These results highlight the importance of the ventricular-ventricular interactions in the clinical treatment of pediatric patients with PH.

# Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i> .....	<i>ii</i>
<i>Zusammenfassung</i> .....	<i>iii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>iv</i>
<i>Abkürzungen</i> .....	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>ix</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>xi</i>
<b>1</b> <i>Einleitung</i> .....	<b>12</b>
1.1 Grundliegende Anatomie des Herzens.....	12
1.1.1 Das rechte Herz.....	12
1.1.2 Das linke Herz .....	13
1.1.3 Das Perikardium .....	14
1.1.4 Die Lunge .....	14
1.1.5 Blutfluss im Körper- und Lungenkreislauf.....	15
1.1.6 Präpartaler und Neonataler Kreislauf.....	16
1.2 Pulmonaler Hypertonus in der Pädiatrie .....	18
1.2.1 Physiologische Lungenfunktion .....	18
1.2.2 Lungenperfusion .....	19
1.2.3 Entstehung vom pulmonalem Hypertonus bei Kindern.....	20
1.2.4 Diagnostik.....	23
1.3 Echokardiografische Diagnostik in der Pädiatrie.....	26
1.3.1 Schallebenen in der TTE.....	26
1.3.2 Das rechte Herz in der Diagnostik des PH.....	27
1.3.3 TAPSE .....	27
1.3.4 Das linke Herz in der Diagnostik des PH .....	28
1.3.5 Diagnostik des PH .....	28
1.3.6 PAP.....	30
1.3.7 PVR und PVRi.....	31
1.3.8 Interaktionen des rechten und linken Ventrikels .....	31
1.4 Studienrelevante Diagnostik-Parameter .....	33
1.4.1 NT-proBNP.....	33
1.4.2 NYHA Klassifikation .....	35
1.4.3 Modified Ross.....	36
<b>2</b> <i>Material und Methoden</i> .....	<b>38</b>
2.1 PatientInnenkollektiv .....	38
2.2 Messwerte .....	39
2.2.1 Messwerte des linken Herzens.....	39
2.2.2 Messwerte des rechten Herzens.....	39
2.2.3 Messwerte der Ventrikel-Ventrikel Interaktion.....	40
2.2.4 Hämodynamische Daten .....	41
2.2.5 NYHA/modified ROSS score und NT-proBNP .....	41

2.2.6	Statistische Analyse .....	41
2.3	Echokardiografie.....	42
2.4	Ethik.....	43
3	<i>Ergebnisse – Resultate</i> .....	44
3.1	Parameter des linken Herzens .....	44
3.2	Parameter des rechten Herzens .....	44
3.3	NT-proBNP.....	44
3.4	NYHA/ ROSS Assoziation .....	45
3.5	Weitere Parameter.....	45
4	<i>Diskussion</i> .....	67
4.1	Limitationen .....	69
4.2	Konklusion.....	69
5	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	70

## Abkürzungen

AHA	American Heart Association
ANP	Atrial natriuretic peptide
ASD	Atriumseptumdefekt
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSA	Body surface area
CHD	Congenital heart disease (angeborene Herzfehler)
COR	Classes of Recommendations
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW Doppler	Continuous wave Doppler
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HR	Herzfrequenz
LA	Linkes Atrium
LAP	Linksatrialer Druck
LOE	Levels of Evidence
LV	Linker Ventrikel
LVEDd	Linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
Mm	Muskeln
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide

NYHA	New York Heart Association
PH	Pulmonaler Hypertonus
PAAT	Pulmonary artery acceleration time
PAWP (PCWP)	Pulmonary artery wedge pressure (Lungenvenenverschlussdruck)
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PPHVD	Pädiatrische pulmonale hypertone vaskuläre Erkrankung
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRi	Pulmonaler Gefäßwiderstands-Index
PVRI	Pulmonary Vascular Research Institute
RA	Rechtes Atrium
RAP	Rechtsatrialer Druck
RV	Rechter Ventrikel
RVEDd	Rechtsventrikulärer end-diastolischer Durchmesser
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
sSAP	Systolischer gefäßsystemischer Druck
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TR	Trikuspidale Regurgitation
TRV	Tricuspid regurgitation velocity
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Velocity time integral
WHO FC	World Health Organization functional class
WU	Wood Units
6MWD	6 minute walk distance

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Vierkammerschnitt durch das Herz (8).....	13
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung des Lungen- und Körperkreislaufes (8).....	16
<b>Abbildung 3:</b> Der fetale Kreislauf (3).....	17
<b>Abbildung 4:</b> Algorithmus zur Diagnostik eines PH bei pädiatrischen PatientInnen (25).....	25
<b>Abbildung 5:</b> Das Zusammenspiel vom linken und rechten Ventrikel (48).....	32
<b>Abbildung 6:</b> Ausmessung der RA/LA Ratio im apikalen 4-Kammerblick.....	42
<b>Abbildung 7:</b> Diagramm 1 zeigt die Abnahme der LVEF mit steigender sPAP/sSAP Ratio .....	46
<b>Abbildung 8:</b> Diagramm 2 zeigt einen Abfall der LVEF bei steigendem PVRi .....	47
<b>Abbildung 9:</b> Diagramm 3 zeigt einen Anstieg des LVEI bei steigendem PVRi.....	48
<b>Abbildung 10:</b> Diagramm 4 zeigt die Größe der LA Area in Abhängigkeit von der sPAP/sSAP Ratio.....	49
<b>Abbildung 11:</b> Diagramm 5 zeigt die Größe der LA Area in Abhängigkeit vom PVRi.....	50
<b>Abbildung 12:</b> Diagramm 6 zeigt den Abfall von TAPSE bei steigender sPAP/sSAP Ratio.....	51
<b>Abbildung 13:</b> Diagramm 7 zeigt den Abfall von TAPSE beim Anstieg vom PVRi.....	52
<b>Abbildung 14:</b> Diagramm 8 zeigt den Anstieg vom NT-pro BNP bei steigender sPAP/sSAP Ratio.....	53
<b>Abbildung 15:</b> Diagramm 9 zeigt den Anstieg vom NT-pro BNP bei höherem NYHA/ROSS.....	54
<b>Abbildung 16:</b> Diagramm 10 zeigt den Abfall der LVEF bei höherem NYHA/ROSS.....	55
<b>Abbildung 17:</b> Diagramm 11 zeigt den Anstieg vom LVEI bei höherem NYHA/ROSS.....	56
<b>Abbildung 18:</b> Diagramm 12 zeigt den Anstieg von der RA/LA Area Ratio bei höherem NYHA/ROSS.....	57
<b>Abbildung 19:</b> Diagramm 13 zeigt den Anstieg von der RVED/LVED Ratio bei höherem NYHA/ROSS.....	58
<b>Abbildung 20:</b> Diagramm 14 zeigt den Anstieg der RV/LV Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio.....	59

<b>Abbildung 21:</b> Diagramm 15 zeigt den Anstieg der RVED/LVED Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio.....	60
<b>Abbildung 22:</b> Diagramm 16 zeigt den Anstieg der RA/LA Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio. .....	61
<b>Abbildung 23:</b> Diagramm 17 zeigt den Anstieg des LVEI bei steigender sPAP/sSAP Ratio.....	62
<b>Abbildung 24:</b> Diagramm 18 zeigt den Anstieg des PVRI bei steigender RVEDd/LVEDd Ratio.	63
<b>Abbildung 25:</b> Diagramm 19 zeigt den Anstieg des PVRI bei steigender RVED/LVED Area Ratio. .....	64
<b>Abbildung 26:</b> Diagramm 20 zeigt den Anstieg des PVRI bei steigender RV/LV Ratio.....	65
<b>Abbildung 27:</b> Diagramm 21 zeigt den Anstieg des PVRI bei steigender RA/LA Ratio.....	66

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (23).....	21
<b>Tabelle 2:</b> Empfehlungen für die Transthorakale Echokardiografie bei pädiatrischem PH (41)....	29
<b>Tabelle 3:</b> Kardiale und extrakardiale Einflussgrößen auf das BNP und NT-proBNP (52).....	34
<b>Tabelle 4:</b> Modifizierter Ross Score (63) .....	37

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundliegende Anatomie des Herzens

In diesem Kapitel wird auf die Anatomie des rechten Herzens eingegangen, um echokardiografische Messwerte, Herzerkrankungen sowie Fehlbildungen und die Auswirkungen einer Drucksteigerung durch pulmonalen Hypertonus besser nachvollziehen zu können.

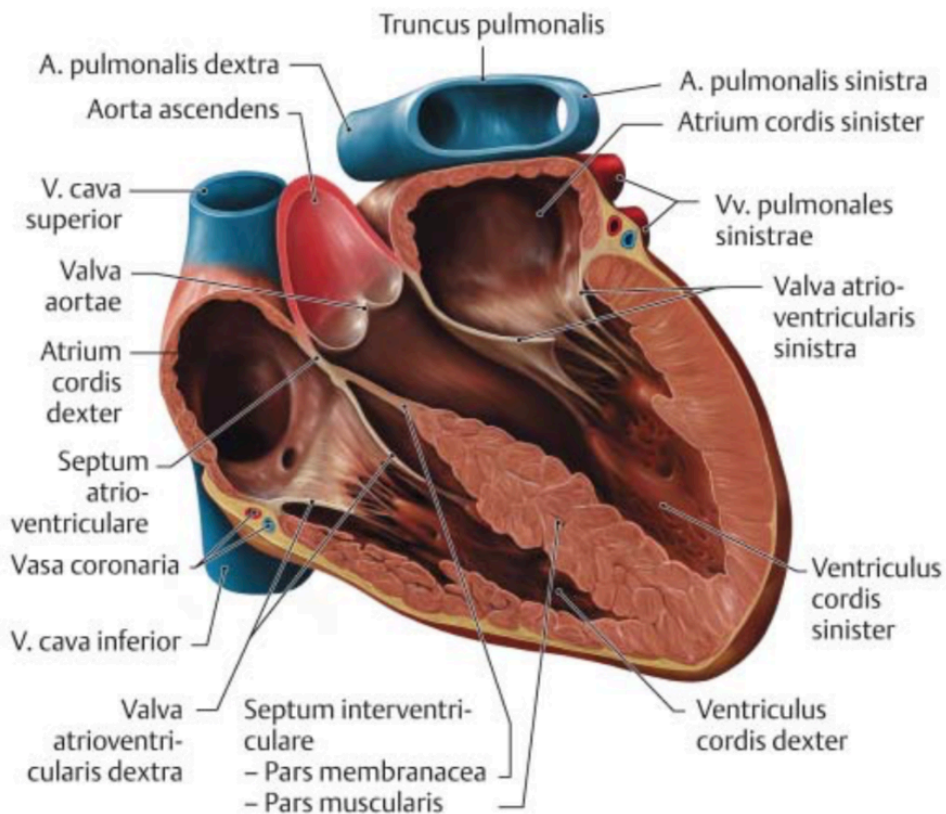
### 1.1.1 Das rechte Herz

Das Blut gelangt durch die Vena Cava inferior und superior in den hinteren Teil des rechten Atriums, das durch die Crista terminalis vom vorderen Teil getrennt wird. Der vordere Anteil korrespondiert mit dem embryonalen Vorhof und erscheint zerklüfteter. In dem interatrialen Septum findet man eine Fossa ovalis, bei der das Septum primum und secundum während der Entwicklung bei etwa 20-25% der Bevölkerung nicht vollständig verwachsen und somit eine Öffnung, das Foramen ovale entsteht (1), (2).

Der rechte Ventrikel muss im Gegensatz zum Linken einem viel geringeren Druck des Lungenkreislaufs standhalten und ist aus diesem Grund dünnwandiger. Er liegt dem linken Ventrikel halbmondförmig auf und wird in eine mit Muskeltrabekel durchsetzte Einflussbahn sowie eine glattwandige Ausflussbahn unterteilt, die von einer muskulären Öffnung getrennt werden (1).

Das rechte Atrium und der rechte Ventrikel werden durch eine atrioventrikuläre Segelklappe, auch Trikuspidalklappe genannt, getrennt. Diese setzt sich aus dem septalen, anterioren und posterioren Segel zusammen, die vom Endokard überzogen werden und am anulus fibrosus dexter des Herzskeletts ansetzen. An den Spitzen der Segel sind Sehnenfäden (chordae tendineae) angesetzt, die über die Papillarmuskeln mit den Trabekeln im Kontakt stehen und somit für die Funktion der Klappe sorgen. Bei der Kontraktion des Kammermyokards sitzen die Segelklappen dicht aneinander, damit es zu keinem Rückfluss des Blutes kommt. Die Sehnenfäden sowie die Papillarmuskeln verhindern das Zurückschlagen der atrioventrikulären Klappe in das Atrium (1), (3), (4).

Der Übergang vom rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis wird durch die Pulmonalklappe gebildet. Im Gegensatz zur Trikuspidalklappe ist diese eine Taschenklappe, die aus einer rechten, linken und vorderen Tasche besteht (1).



**Abbildung 1:** Vierkammerschnitt durch das Herz: die beiden Ventrikel werden durch ein interventrikuläres Septum voneinander getrennt. Der linke Ventrikel weist eine dickere Kammerwand im Vergleich zum wandschwächeren rechten Ventrikel auf.

### 1.1.2 Das linke Herz

Das mit Sauerstoff angereicherte Blut gelangt über die Pulmonalvenen in das linke Atrium, das aus einer dickeren Wand als sein benachbartes rechtes Atrium, aufgebaut ist. Die Wand ist überwiegend glatt und enthält im Septum die Valvula foraminis ovalis. Auf dem weiteren Wege fließt das Blut über die atrioventrikuläre Klappe, auch Mitralklappe genannt, in den linken Ventrikel. Diese besteht nur aus zwei Segeln, dem Cuspis anterior und dem Cuspis posterior, die man ebenfalls als Aorten- und Wandsegel bezeichnen kann. Beide sind über Sehnenfäden mit zwei starken Papillarmuskeln verbunden (1), (3).

Die Wandstärke des linken Ventrikels beträgt etwa das Dreifache des rechten Ventrikels und lässt sich ebenfalls in eine trabekuläre Einflussbahn sowie eine glatte Ausflussbahn unterteilen. Im Gesamtbild kann man sagen, dass die Kammer einer Pyramide ähnelt. Die Basis, dessen Beginn mit dem atrioventrikulären Übergang gekennzeichnet wird, ist der Beginn der Einflussbahn, die bis zur abgestumpften Herzspitze zieht. Dort findet der Übergang in die Ausflussbahn statt, die bis zur Aortenklappe reicht und vom vorderen Papillarmuskel begrenzt wird. Die Wand des Kammerseptums entspricht überwiegend der Stärke des restlichen Ventrikels, enthält jedoch eine dünnwandigere Pars membranacea,

die weiter cranial liegt. Um in den Körperkreislauf zu gelangen, muss das Blut nun anschließend die Aortenklappe passieren. Diese ist sowie die Pulmonalklappe aus drei Taschen aufgebaut, die man in eine hintere, rechte sowie linke Tasche unterteilen kann. Oberhalb der Klappe ist die Aorta etwas aufgetrieben und bildet den Sinus aortae, aus dem die Herzkrankgefäße entspringen (1), (5), (6).

### **1.1.3 Das Perikardium**

Bei dem Perikardium, auch Herzbeutel genannt, unterscheidet man primär zwei Bestandteile: das äußere Perikardium fibrosum und das innere Perikardium serosum. Die fibröse Schicht setzt durch mehrere Verwachsungen mit den Nachbarsstrukturen, die Lage vom Herz im Thorax fest (7).

Des Weiteren kann man bei dem Perikardium serosum das viszerale sowie das parietale Blatt unterscheiden. Diese Struktur stellt eine Barriere für entzündliche Prozesse dar und schützt das Herzmyokard vor Überdehnungen (1).

Zwischen den beiden Perikardblättern befindet sich ein Flüssigkeitsfilm von etwa 10-20ml, wodurch ein reibungsfreies Gleiten der Blätter während der Diastole sowie Systole ermöglicht wird (8).

Kommt es zu fibrinösen Entzündungsprozessen, können die beiden Blätter des serösen Perikards miteinander verkleben, und damit die Bewegung des Herzens behindern. Wenn diese Verklebungen im weiteren Verlauf verkalken, wird dieser Zustand als Panzerherz bezeichnet, das zu einer hochgradigen Funktionseinschränkung führt (7).

### **1.1.4 Die Lunge**

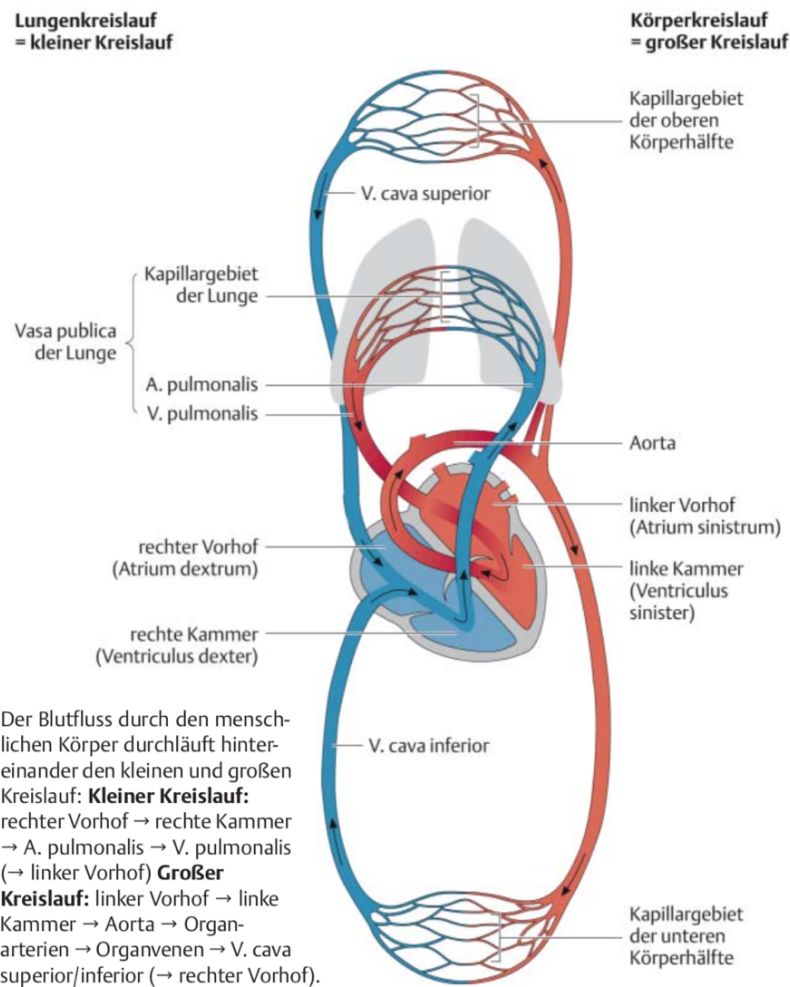
Die Lunge (Pulmo) wird in einen rechten und in einen linken Lungenflügel unterteilt, die innen von einer Pleura viszeralis sowie außen von einer Pleura parietalis umgeben sind. Die Lungenflügel werden noch weiter in Lungenlappen (Lobi pulmonales) aufgeteilt, wobei die Pulmo dexter aus drei, und die Pulmo sinister aus zwei Lappen besteht. Eine weitere Einteilung erfolgt noch in Segmente, die an den Bronchien sowie Arterien orientiert sind. Für den Stoffaustausch finden sich etwa 400 Millionen Alveolen in einer menschlichen Lunge (1), (9).

### **1.1.5 Blutfluss im Körper- und Lungenkreislauf**

Das venöse System beginnt in den Kapillaren, die das desoxygenierte und mit Stoffwechselprodukten angereicherte Blut über Venolen in größere Venen überführen. Diese münden in der Vena Cava inferior und Vena Cava superior zusammen. Eine Ausnahme stellt dabei der Pfortaderkreislauf dar, der das Blut von den unpaaren abdominalen Organen sowie dem Pankreas oder dem Magen einsammelt und auf weiteren Wege über die Leber und die Lebervenen in die untere Hohlvene abgibt. Die Vena Cava inferior erhält außerdem Zuflüsse von den unteren Extremitäten und vom unteren Anteil des Rumpfes. Das Blut aus den oberen Extremitäten sowie dem Kopf und dem restlichen Rumpfteil fließt in die Vena Cava superior ein (1), (7), (8).

Um in die Lunge zu gelangen, muss das rechte Atrium sowie der rechte Ventrikel passiert werden, um über den Truncus pulmonalis in die rechte und linke Lungenarterie zu gelangen. Diese spalten sich gemeinsam mit den Bronchien weiter in kleinere Gefäße auf, bis sie schlussendlich das Kapillarbett um die Alveolen erreichen. Dort findet der Gasaustausch statt und das oxygenierte Blut gelangt über die Lungenvenen in das linke Atrium und in den linken Ventrikel. Von dort wird das Blut über die Aorta ascendens, dem Arcus aortae und die Aorta descendens in die Peripherie befördert und über Aufzweigungen in Arteriolen und Kapillaren können die Körperorgane mit Sauerstoff versorgt werden (1), (7).

Des Weiteren existieren noch viele andere kleinere Kreisläufe und Kurzschlüsse, auf diese hier nicht weiter eingegangen werden soll (7).



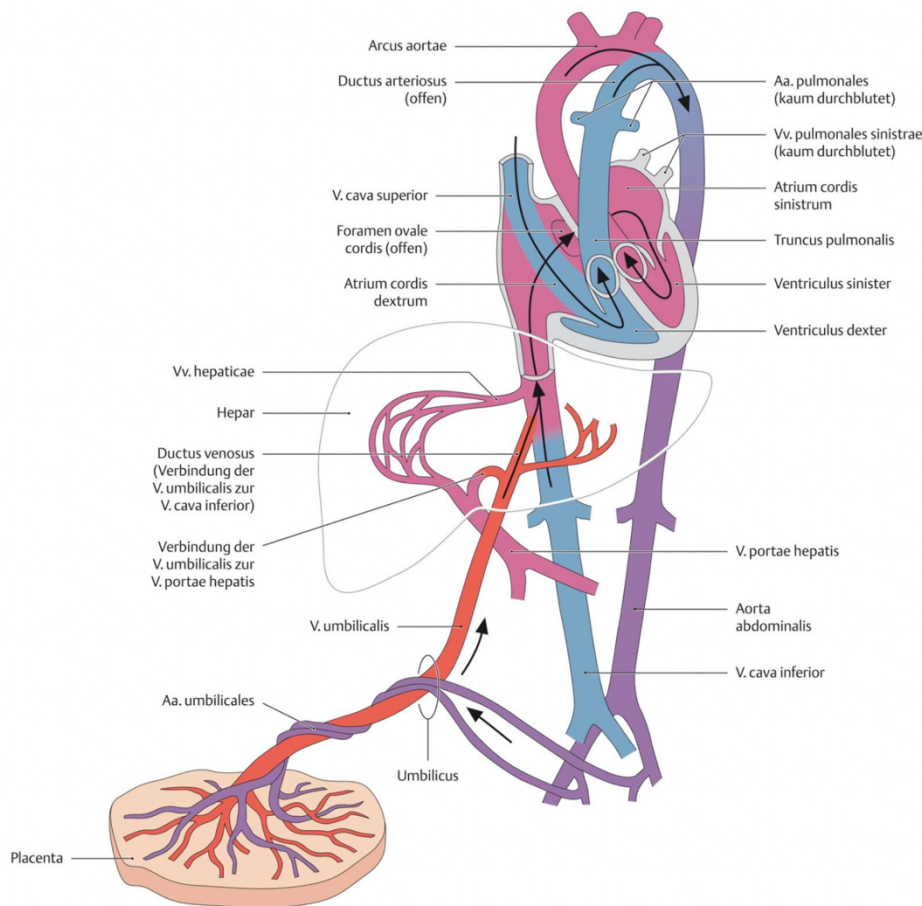
**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Lungen- und Körperkreislaufes: das sauerstoffarme Blut gelangt über das venöse System in das rechte Herz. Das Blut wird in weiterer Folge in der Lunge oxygeniert und gelangt über das linke Herz und die Arterien in die Peripherie.

### 1.1.6 Präpartaler und Neonataler Kreislauf

Im Gegensatz zum bereits beschriebenen Kreislauf erfolgt der Gasaustausch intrauterin nicht über die Lunge, wo zu dem Zeitpunkt hohe Druckverhältnisse herrschen, sondern über die Plazenta (**Abbildung 3**). Die von der Plazenta kommende Nabelvene transportiert einen Teil des mit Sauerstoff angereicherten Blutes zur Leber. Der andere Anteil umgeht diese Struktur im Ductus venosus, der einen der Kurzschlüsse im fetalen Kreislauf darstellt. Durch die untere Hohlvene, in der das Blut wieder zusammenfließt, gelangt es in das rechte Atrium und weiter durch das Foramen ovale zum linken Atrium. Von dort führt der weitere Weg in den linken Ventrikel und durch die Aorta ascendens wieder in den Körperkreislauf (1), (10), (11).

Das weniger oxygenierte Blut, das vom Einflussgebiet der Vena Cava inferior stammt, wird allerdings über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel abgeleitet, von dem es

weiter in die Pulmonalarterien gelangt. An dieser Stelle existiert ein weiterer Kurzschluss, der Ductus arteriosus, durch den der größte Teil des Blutes in die Aorta descendens abgeleitet wird, sodass nur eine kleinere Menge in den Lungenkreislauf gelangt (10).



**Abbildung 3:** Der fetale Kreislauf: der Stoffaustausch findet hier in der Plazenta statt. Die Nabelvene versorgt den Fötus mit Sauerstoff. Präpartal existieren Kurzschlüsse, die nach der Geburt obliterieren.

Postpartal steigt der arterielle Systemwiderstand durch das Durchtrennen der Nabelschnur und die Lungendurchblutung nimmt durch den verminderten Widerstand in den pulmonalen Arterien zu. Nun entfaltet die Lunge ihre Funktion der alveolären Ventilation und versorgt den Organismus mit Sauerstoff. Durch diesen Vorgang kommt es zu einem stärkeren venösen Rückfluss in das linke Atrium und durch eine Drucksteigerung wegen der erhöhten Volumensbelastung zum Schluss des Foramen ovale. Der Verschluss des Ductus arteriosus wird durch eine gesteigerte Sauerstoffsättigung, sowie durch den postnatalen Prostaglandinspiegelabfall in die Wege geleitet, worauf der glatte Muskel in ihm kontrahiert und er in weiterer Folge obliteriert (10), (12).

## **1.2 Pulmonaler Hypertonus in der Pädiatrie**

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Entstehung, den Auswirkungen und der Diagnostik von pulmonalem Hypertonus (PH) bei pädiatrischen PatientInnen. Für ein besseres Verständnis wird zu Beginn auf die physiologische Lungenfunktion eingegangen und zum Abschluss die Diagnostik behandelt.

### **1.2.1 Physiologische Lungenfunktion**

Die Atmung stellt zwar nur eine der vielen Funktionen der Lunge dar, gehört jedoch zu den wichtigsten Aufgaben. Man unterscheidet dabei die innere Atmung, die in den Mitochondrien stattfindet und bei der die Nahrungsstoffe oxidiert werden, sowie die äußere Atmung. Diese ist die Ventilation im eigentlichen Sinne, bei der zwischen der Umwelt und dem Organismus Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid ausgetauscht werden (13).

Nachdem das Gasgemisch durch Konvektion im Respirationstrakt zu den dünnwandigen Alveolen transportiert wurde, diffundiert der Sauerstoff in das Kapillarnetz, das die Wände der Alveolen umgibt und gelangt durch den Blutkreislauf zu den Zielorganen. Dort entsteht durch den Metabolismus Kohlenstoffdioxid, das auf selben Wegen retrograd wieder an die Umwelt abgegeben wird (13), (14).

Dieser Prozess wird durch Chemorezeptoren, die den partialen CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) sowie O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) Druck und den pH-Wert im Liquor und Blut durch die H<sup>+</sup>-Konzentration messen, reguliert. Die erhobenen Werte werden danach an Neuronen in der Medulla oblongata weitergeleitet und diese steuert somit durch Rückkopplung die Atemfrequenz und Atemtiefe, worauf wieder neue Werte gemessen und rückgemeldet werden (14), (15).

Zu weiteren Funktionen der Lunge gehören die Immunabwehr, indem Pathogene in den Alveolen eliminiert werden, sowie die Steuerung des Säuren-Basen-Haushaltes durch respiratorische Gegenregulationen (14).

Die Ventilation an sich wird durch die unterschiedlichen intrapleuralen und atmosphärischen Drücke reguliert. Bei der Inspiration kontrahiert das Diaphragma sowie die Mm. intercostales externi und Mm. scaleni, wodurch sich der intrathorakale Raum erweitert. Da sich zwischen der Pleura viszeralis und Pleura parietalis ein Flüssigkeitsfilm befindet, dehnt sich die Lunge gemeinsam mit dem Thorax aus und es entsteht ein Unterdruck, worauf Luft passiv einströmen kann. Bei der Expiration kommt es durch elastische Rückstellkräfte der Lunge, die Kontraktion der Mm. intercostales interni sowie durch die Verschiebung des Diaphragmas nach kranial wieder zu einem höheren Druck als in der Umgebungsluft und somit wieder zur Ausatmung (13).

Der sich durch Respiration verändernde intrathorakale Druck hat Einflüsse auf die Herzfunktion. Dies erhält besondere Wichtigkeit bei exzessivem Sport oder pulmonalen Erkrankungen (16).

### **1.2.2 Lungenperfusion**

Der pulmonale Druck beträgt im Durchschnitt 15 mmHg, wobei er bei der Systole etwa bei 25 mmHg und in der Diastole bei etwa 8 mmHg liegt. Diese Angaben beziehen sich auf den Druck in der Arteria pulmonalis und auf die Lungenabschnitte, die der Höhe der Pulmonalklappe entsprechen. In den Bezirken, die weiter kaudal liegen wird der Blutdruck in aufrechter Körperhaltung durch den hydrostatischen Druck höher. Weiter kranial nimmt der Druck ab und kann sich sogar im subatmosphärischen Bereich befinden. Bei physikalischer Betätigung und Sport kann der pulmonale Druck bis zu 40 mmHg ansteigen. Dieses Ereignis kommt durch einen erhöhten linksatrialen Druck zustande, der retrograd weitergeleitet wird (13), (17).

Im Pulmonalkreislauf wird nur ein geringer Perfusionsdruck von 10 mmHg für die Lungendurchblutung benötigt. Die Durchblutung selbst entspricht etwa dem Herzzeitvolumen und beträgt 5-6 Liter pro Minute. Den Perfusionsdruck erhält man, wenn man den linken Vorhofdruck vom mittleren Pulmonalarteriendruck subtrahiert (18).

Die Arteriolen und Venolen im Lungenkreislauf sind viel dünnwandiger und dehnbarer als jene im Körperkreislauf, daher fällt der pulmonale Gefäßwiderstand niedriger aus, als der Periphere. Man kann mithilfe des Ohm'schen Gesetzes den Widerstand berechnen: *Widerstand = Druckdifferenz (Spannung) / Flow (Stromstärke)* (18).

Um einen stabilen mittleren Pulmonalarteriendruck zu gewährleisten, wird der vaskuläre Tonus durch glatte Gefäßmuskel, sympathischen Nervenzellen, sowie zirkulierende Hormone gesteuert (19).

Für einen effektiven Gasaustausch ist ein abgestimmtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis notwendig. Die Ventilation nimmt ebenfalls von der Lungenspitze bis zur Lungenbasis zu, was gemeinsam mit der variablen Perfusion als Inhomogenität der Lunge bezeichnet wird. Da an der Lungenbasis das Verhältnis zwischen Perfusion zur Ventilation höher ist, als an der Lungenspitze, ist in diesen Lungenabschnitten der Sauerstoff-Partialdruck auch niedriger. In den oberen Lungenbezirken kann der pO<sub>2</sub> ersichtlich über 100 mmHg ansteigen (14).

### 1.2.3 Entstehung vom pulmonalem Hypertonus bei Kindern

Definitionsgemäß liegt eine pulmonale Hypertonie ab einem mittleren Pulmonalarteriendruck von  $\geq 25$  mmHg bei Ruhe vor, der mittels einer Herzkatheter-Untersuchung ermittelt wird. Da sich Kinder von Erwachsenen physiologisch unterscheiden, hat das Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) eine Differenzierung gefordert und somit wurde ein neues Konzept, die PPHVD (pädiatrische pulmonale hypertone vaskuläre Erkrankung) vorgestellt. Wenn der PA wedge pressure (WP) dabei unter 15 mmHg und der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) über 3 Wood Units liegt, wird von einem arteriellen pulmonalen Hypertonus (PAH) gesprochen. Diese fortschreitende Erkrankung führt ab dem Zeitpunkt der Diagnose in den darauffolgenden fünf Jahren in etwa 25% bis 60% zum Tode (20), (21), (22), (23).

Eine pulmonale Hypertonie tritt bei pädiatrischen PatientInnen durch verschiedene Genese auf (**Tabelle 1**). Mögliche Ursachen dafür sind erworbene oder angeborene Herzfehler, chronische Erkrankungen der Lunge wie zum Beispiel Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Zwerchfellhernien, thromboembolische Geschehnisse, familiäre Veranlagung oder durch idiopathische Genese. Diese Erkrankung kann Kinder in jedem Alter betreffen und unterscheidet sich in der Verteilung der Ätiologien vom PH bei Erwachsenen. Des Weiteren ist die Prävalenz bei Kindern deutlich niedriger. Bei pädiatrischen PatientInnen ist neben der PH bei kongenitalen Herzerkrankungen, der idiopathische PH eine der häufigsten Formen, was bei den Erwachsenen sehr selten ist und nur etwa 1 bis 2 PatientInnen in einer Million in den Industriestaaten betrifft. Des Weiteren kann der bei der Geburt physiologische PH erhalten bleiben, der normalerweise nach 6-8 Wochen abklingen und den Erwachsenenwert annehmen sollte (20), (24), (25).

**Tabelle 1:** WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Simonneau et al. Modifizierung 2013) (23)

<p><b>1.) Pulmonalarterien Hypertonie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) Idiopathisch</li> <li>b.) Angeboren: <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>BMPR2 Mutation</i></li> <li>ii.) <i>Andere Mutationen</i></li> </ul> </li> <li>c.) Medikamenten und Toxin induziert</li> <li>d.) Assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>Bindegewebserkrankungen</i></li> <li>ii.) <i>HIV Infektionen</i></li> <li>iii.) <i>Portalem Hypertonus</i></li> <li>iv.) <i>Kongenitalen Herzerkrankungen</i></li> <li>v.) <i>Schistosomiasis</i></li> </ul> </li> </ul> <p>Ad 1.) Pulmonale venös-okklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose Ad 1.) Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen</p>
<p><b>2.) Pulmonale Hypertonie aufgrund von Erkrankungen des linken Herzens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) Linksventrikuläre systolische Dysfunktion</li> <li>b.) Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion</li> <li>c.) Klappenerkrankungen</li> <li>d.) Kongenitale/erworbene Obstruktionen des Einfluss-/Ausflusstracktes des linken Herzens &amp; kongenitale Kardiomyopathien</li> <li>e.) andere</li> </ul>
<p><b>3.) Pulmonaler Hypertonus aufgrund von pulmonalen Erkrankungen oder Hypoxämie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung</li> <li>b.) Intestinale pulmonale Erkrankung</li> <li>c.) Andere pulmonale Erkrankungen mit gemischtem Muster aus restriktiver und obstruktiver Störung</li> <li>d.) Schlafapnoesyndrom</li> <li>e.) Alveoläres Hypoventilationssyndrom</li> <li>f.) Langzeit Exposition in großen Höhen</li> <li>g.) Störungen der Lungenentwicklung</li> </ul>
<p><b>4.) Chronische thromboembolische pulmonale Erkrankung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) Chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonus</li> <li>b.) Andere Pulmonalarterien Obstruktionen</li> </ul>
<p><b>5.) Pulmonale Hypertonie mit unklaren/multifaktoriellen Mechanismen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) Hämatologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>Chronische hämolytische Anämie</i></li> <li>ii.) <i>Myeloproliferative Erkrankungen</i></li> <li>iii.) <i>Splenektomie</i></li> </ul> </li> <li>b.) Systemische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>Sarkoidose</i></li> <li>ii.) <i>Pulmonale Histiozytose</i></li> <li>iii.) <i>Lymphangioliomyomatose</i></li> </ul> </li> <li>c.) Metabolische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>Glykogen Speichererkrankung</i></li> <li>ii.) <i>Morbus Gaucher</i></li> <li>iii.) <i>Schilddrüsenerkrankungen</i></li> </ul> </li> <li>d.) Andere <ul style="list-style-type: none"> <li>i.) <i>Tumor Obstruktionen</i></li> <li>ii.) <i>Fibrosierende Mediastinitis</i></li> <li>iii.) <i>Chronisches Nierenversagen</i></li> <li>iv.) <i>Segmentale pulmonale Hypertonie</i></li> </ul> </li> </ul>

Beim PH können diverse vaskuläre Abnormalitäten beobachtet werden. Dabei kommt es unter anderem zu variabler Inflammation, Intimahyperplasie und Endotheldysfunktion, was zu einer multifaktoriellen Störung der vasoaktiven Substanzen führt. Die Entstehung wird durch vasokonstriktorische Neurotransmitter wie Thromboxan oder Endothelin begünstigt. Diesen wirken protektive Faktoren wie zum Beispiel Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklin entgegen, da durch diese die Proliferation von Endothel- sowie glatten Muskelzellen gehemmt wird (22), (24).

Liegen diverse Herzfehler wie beispielsweise ein Atriumseptumdefekt (ASD) vor, kommt es durch diesen links-rechts-Shunt zu einer erhöhten Volumenbelastung des rechten Atriums sowie des rechten Ventrikels und darauffolgend der Lunge. Durch die Belastung der arteriellen Lungengefäße entwickelt sich eine Vaskulopathie, wodurch sich der Widerstand erhöht und sobald der systemische Widerstand überschritten wird, kann es zu einer irreversiblen Shunt-Umkehr, der Eisenmenger-Reaktion, kommen. Die 10-Jahresmortalitätsrate vom Eisenmenger liegt bei bis zu 40%. Die PatientInnen leiden unter erniedrigter Lebensqualität sowie verminderter Belastungsgrenze. Dieser lebensbedrohliche Vorgang sollte durch eine frühzeitige Operation im 1. Lebensjahr verhindert werden (24), (26).

Herz- und Klappenfehler des linken Herzens wie zum Beispiel Mitralklappenstenosen und Mitralklappeninsuffizienzen können eine Blutrückstauung in die Lunge verursachen und dadurch zu einem venösen pulmonalen Hypertonus führen (24).

Durch einen Druckanstieg im linken Atrium und darauffolgender passiver Druckübertragung auf die davor geschalteten Gebiete, kommt es zu erhöhten PAP Werten. Dieses Ereignis führt zu histopathologischen Veränderungen wie intestinaler Fibrose, Arterialisierung der Venen und hypertrophen Arteriolen (21).

## 1.2.4 Diagnostik

In den Anfangsstadien sind die Symptome meist sehr unspezifisch, was die Diagnose erschwert und meist auf über 2 Jahre verlängert. Aufgrund des Mangels an Studien zum pädiatrischen PH sind viele Parameter an erwachsenen PatientInnen orientiert und erschweren deutlich das Management von dieser Erkrankung (22), (23), (27).

Die Symptomatik äußert sich oft als Zyanose, Brustschmerzen, Synkopen und Präsynkopen oder Tachypnoe, vor allem bei Belastung (27).

Bei einer persistierenden pulmonalen Hypertonie der Neugeborenen (PPHN) äußern sich die PatientInnen hypoxisch und können eine variable Zyanose aufweisen. Diese Symptome sind jedoch sehr unspezifisch und es muss von einer hypoxämischen Herzerkrankung differenziert werden. Hier wird primär die Echokardiografie als Goldstandard verwendet, um eine PPHN zu diagnostizieren. Dabei versucht man extrapulmonale Shunts darzustellen, sowie die Funktion vom rechten und linken Ventrikel zu ermitteln (28).

Bevor die Therapie eingeleitet wird, sollte eine gründliche ärztliche Untersuchung sowie Erfassung der PatientInnengeschichte an einer spezialisierten Abteilung erfolgen. Zeitgleich sollte eine Überprüfung der Herzfunktion sowie weitere diagnostische Maßnahmen zur Detektion der Ätiologie sowie die Klassifizierung durchgeführt werden (29).

Die Diagnostik des PH ist aufwendig und besteht aus nicht-invasiven sowie invasiven Verfahren. Es ist jedoch wichtig eine detaillierte Evaluierung durchzuführen und mögliche sekundäre Ursachen auszuschließen, um die Therapie gezielt für jeden/jede PatientIn gestalten zu können (30).

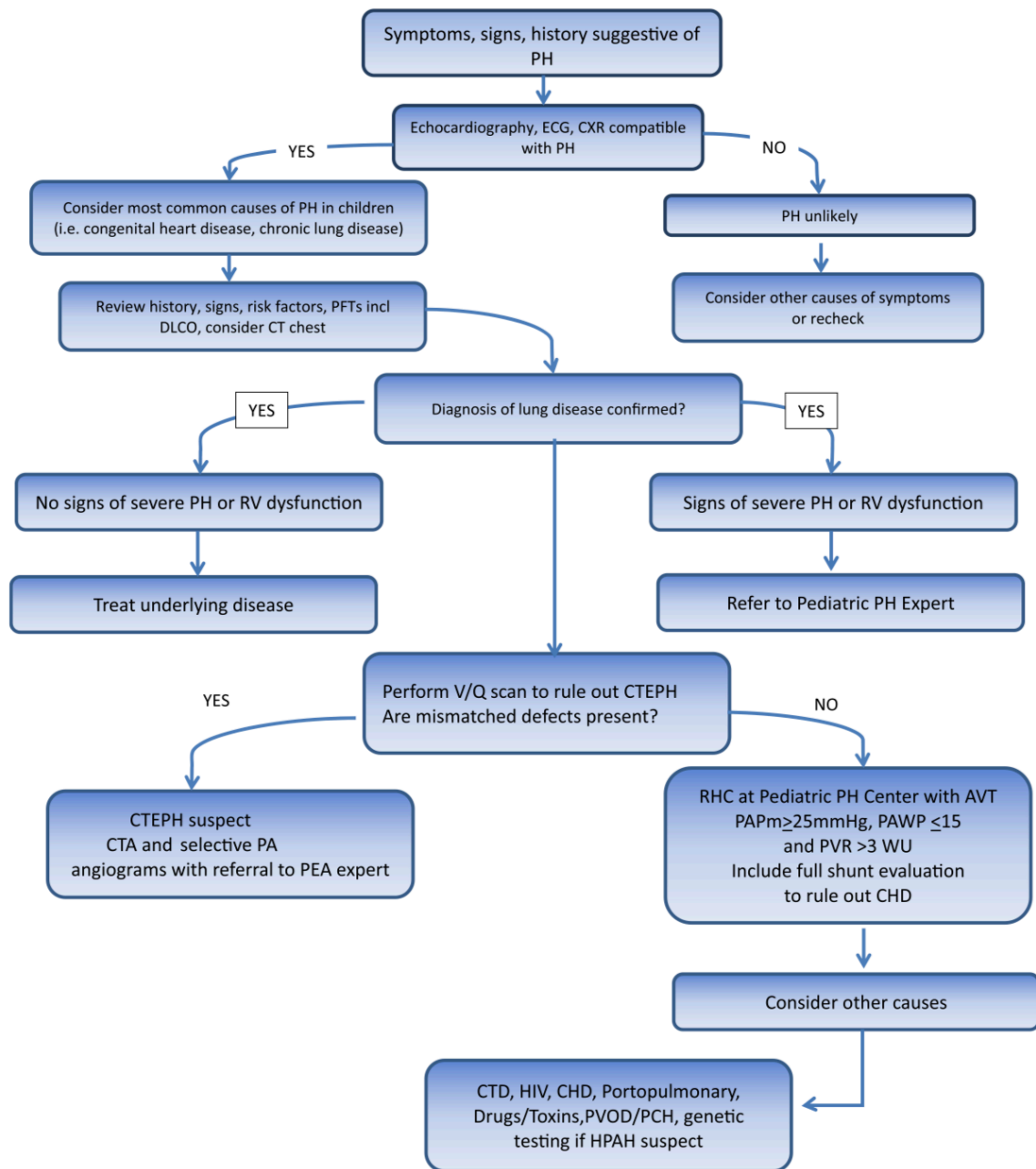
Sämtliche Tools wie Elektrokardiografie, Thorax Röntgen, Thorax-CT, Echokardiografie sowie Lungenfunktionsüberprüfungen können bei der Diagnose behilflich sein. Beispielsweise könnte man in manchen Fällen eine Rechtsherzhypertrophie, T-Wellen Veränderungen oder atriale Arrhythmien auch im EKG feststellen. Im Röntgen würde sich ein PH mit einer Vergrößerung des rechten Herzens oder Dilatation der zentralen pulmonalen Arterien äußern (30).

Als diagnostischer Goldstandard gilt der Rechtsherzkatheter, mit dem man auch gut zwischen den Subgruppen differenzieren kann. Dabei ist der Ausschluss von Erkrankungen des linken Herzens wichtig. Allerdings ist jeder Herzkatheter-Eingriff invasiv und kann Risiken und Komplikationen wie zum Beispiel arterielle Thrombosen, Herzverletzungen und zerebrale Infarkte mit sich bringen. Vor jeder gezielten PH Therapie wird eine Herzkatheter-Untersuchung empfohlen, welche man nach 3-12 Monaten nach Einleiten der Therapie, vor allem bei klinischer Verschlechterung oder fortgeschrittener Erkrankung, wiederholen sollte. Bei bereits schlechtem klinischem Zustand ist eine vorzeitige Therapie möglich (27), (29), (31).

Des Weiteren sollte der NT-proBNP oder BNP Wert initial und zur Verlaufskontrolle gemessen werden (29).

Im Gegensatz zur invasiven Herzkatheter-Untersuchung ist die Echokardiografie das nicht-invasive Messinstrument der Wahl für die Diagnose und den Verlauf der Erkrankung. Mit diesem Tool kann man manche Ursachen aufspüren oder die Funktion des rechten Ventrikels evaluieren. Es wird empfohlen alle 4-6 Monate die Echokardiografie zu wiederholen, um den Verlauf und die Progression der Erkrankung zu überwachen (31), (32).

**Abbildung 4** zeigt ein mögliches Diagnoseschema für pädiatrische PatientInnen mit pulmonalem Hypertonus. Bei Symptomen oder einer Patientengeschichte, die auf einen PH deuten, sollen zuerst nicht-invasive Tests beispielsweise mittels Echokardiografie durchgeführt werden. Deuten diese Untersuchungen auf keinen PH hin, sollten andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Zeigen sich jedoch Auffälligkeiten in diesen Tests, sind weitere diagnostische Maßnahmen wie ein Thorax Röntgen oder Lungenfunktionstests erforderlich. Des Weiteren wird von der AHA und ESC ein Ventilations/Perfusions Scan (V/Q Scan) empfohlen, um einen chronischen thromboembolischen PH auszuschließen. Bei positivem Ergebnis sollen weiterführende Tests wie eine pulmonale Angiografie und eine Computertomografie durchgeführt werden. Fällt dieser Test negativ aus, ist eine Herzkatheter-Untersuchung indiziert. Wenn eine kongenitale Herzerkrankung ebenfalls ausgeschlossen werden kann, sollte man nach weiteren Ursachen wie beispielsweise Medikamenten oder assoziierten Erkrankungen suchen (25), (33).



**Abbildung 4** Algorithmus zur Diagnostik eines PH bei pädiatrischen PatientInnen (2013 Modifikation nach Ivy) (25)

### **1.3 Echokardiografische Diagnostik in der Pädiatrie**

Die Echokardiografie wird als wichtigste nichtinvasive Bildgebung in der pädiatrischen Kardiologie gezählt. Für die Untersuchungen werden zweidimensionale standardisierte Schnittebenen herangezogen, die mit dem eindimensionalen M-Mode sowie dem Farbdoppler und Doppler Verfahren ergänzt werden. Der M-Mode eignet sich für zeitliche Darstellungen kleiner Schnitte des Herzens wie zum Beispiel der Herzklappen oder kann auch zur Größenmessung von Gefäßen oder der Räume im Herzen herangezogen werden. Die Dopplermethode nutzt die Verschiebung der Frequenzen von den Schallwellen, die bei der Bewegung von Blutzellen entsteht, sodass die Flussrichtung sowie die Flussgeschwindigkeit vom Blut dadurch gemessen werden können. Bei dem Farbdopplerverfahren wird noch zusätzlich ein Farbfilter über die Blutströme gelegt, sodass man die Flussrichtung und Charakteristik vom Blut sowie Turbulenzen besser darstellen kann (24), (34).

Mittels der nicht invasiven Echokardiografie kann man wichtige und verlässliche Informationen über unterschiedliche hämodynamische Parameter wie den PVR gewinnen, welche sonst mit dem invasiven Herzkatheter erhoben werden müssen, welcher mit erhöhter Morbidität assoziiert wird (35).

Echokardiografie zählt auch zu einer der ersten Untersuchungen bei Verdacht auf einen pulmonalen Hypertonus und dient des Weiteren als wichtiges Tool für die Verlaufskontrolle (36).

#### **1.3.1 Schallebenen in der TTE**

Bei der TTE (Transthorakalen Echokardiografie) werden 3 Standard-Herzschnitte verwendet (37);

1. 4 - Kammer Sicht (durch den Apex, stellt beide Atrien und Ventrikel dar)
2. Lange Achse (Hauptachse des linken Ventrikels)
3. Kurze Achse (im rechten Winkel zur Hauptachse des linken Ventrikels)

### **1.3.2 Das rechte Herz in der Diagnostik des PH**

Bereits 1985 konnte ein Zusammenhang zwischen der Drucküberlastung des rechten Ventrikels und der endsystolischen Deformation des interventrikulären Septums im linken Ventrikel gezeigt werden. Dafür wurde ein Exzentrizitätsindex (LVEI) bestimmt, der ab einem Wert größer 1 positiv mit den invasiven Messungen des Pulmonalarteriendrucks korrelierte und bei Erwachsenen als prädiktiver Wert eingesetzt wurde. Aus diesem Konzept sowie der septalen Verschiebung wurde eine endsystolische RV/LV Ratio ausgearbeitet, um den rechten Ventrikel in die Diagnostik des pulmonalen Hypertonus bei pädiatrischen PatientInnen miteinbeziehen zu können. Mit der heutzutage verwendeten 3D Echokardiographie können nun die Funktion (v.a. die Ejektionsfraktionen) sowie die Volumina des rechten Ventrikels genauer erfasst werden, da beide Parameter einen wesentlichen Zusammenhang mit PH und RV Dysfunktion zeigen, aber der rechte Ventrikel eine komplexe geometrische Form aufweist und damit die 2D Bildgebung erschwert ist (38).

### **1.3.3 TAPSE**

TAPSE wird zur Bestimmung der systolisch longitudinalen Funktion des rechten Ventrikels herangezogen, da dieser Wert relativ einfach zu bestimmen und gut reproduzierbar ist. Dabei wird die longitudinale Exkursion des Annulus tricuspidalis Richtung Herzspitze gemessen. Dieser Wert hat gute Korrelationswerte mit der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels bei Erwachsenen gezeigt (39), (40).

Dieser Parameter wird in Millimeter angegeben und wird im 4-Kammer Schnitt mit dem M-Mode gemessen. Bei fortgeschrittenem pulmonalen Hypertonus mit rechtsventrikulärer systolischer Dysfunktion nimmt die TAPSE ab (41).

Ein Wert von unter 18 mm wurde mit höherem rechtsventrikulären Umbau, systolischer Dysfunktion sowie Disproportion zwischen den beiden Ventrikeln assoziiert. Mit der Abnahme eines Millimeters wurde ein Mortalitätsrisiko von 17% berechnet (42). Die Messungen können dabei mit der Korrelation zur Körperoberfläche (BSA = body surface area) genormt werden (37).

### 1.3.4 Das linke Herz in der Diagnostik des PH

Durch den gesteigerten Druck im rechten Ventrikel, kommt es zur Abflachung des Kammerseptums und Eindrückung des linken Ventrikels, wodurch dieser eine D-Form (sogenanntes D-shape-sign des LV) annimmt. Die diastolischen sowie systolischen Volumina des linken Ventrikels sind daraus folgend reduziert, jedoch bleibt die globale systolische Funktion erhalten (43), (44).

Des Weiteren wurde ein Mitralklappen Prolaps in Zusammenhang mit PH beschrieben, der vermutlich aus einem verkleinerten linken Ventrikel mit der Beteiligung der Klappenblätter aufgrund einer Bindegewebsstörung resultiert (44).

Für die Evaluierung der systolischen Funktion des linken Ventrikels, wird die Ejektionsfraktion (LVEF) kalkuliert. Dieser Wert deutet auf die Veränderung des linken Ventrikels zwischen der Diastole und Systole und sollte zwischen 55% und 75% liegen (37). Bei schweren Interaktionen zwischen dem rechten und linken Ventrikel kann die LVEF erniedrigt sein (41).

### 1.3.5 Diagnostik des PH

Die Diagnostik sowie Schweregradbestimmung des PH besteht aus diversen Komponenten, an denen die Behandlung orientiert werden soll. Dazu gehören unterschiedliche Parameter wie das NT-proBNP und invasive Messungen des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) sowie des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP). Zusätzlich fließen noch viele weitere Evaluierungen mittels Echokardiographie und Tests wie beispielsweise die 6MWD (6 minute walk distance) in die Diagnostik mit ein. Aufgrund der großen Verbreitung und Verfügbarkeit der Echokardiographie wird diese Methode als first-line Diagnostik-Tool verwendet, um Differentialdiagnosen auszuschließen und unter anderem die Funktion des RV zu bestimmen. (45), (46).

Die Empfehlungen für die Diagnose eines pädiatrischen PH der AHA (American Heart Association) sowie der ESC (European Society of Cardiology) wurden durch Daten von pädiatrischen PatientInnen erstellt (**Tabelle 2**). Dabei sollen bei jedem Verdacht folgende Parameter untersucht werden; mittlerer sowie systolischer PAP, TAPSE, RV Dehnbeanspruchungen und Volumina, PAAT, RV/LV Durchmesser Ratio, Ratio zwischen der systolischen und diastolischen Dauer im RV sowie Gewebs-Doppler Geschwindigkeiten (41).

**Tabelle 2:** Empfehlungen für die Transthorakale Echokardiografie bei pädiatrischem pulmonalen Hypertonus (PH) (41)

Empfehlung	COR	LOE
1.) Nach der initialen diagnostischen Evaluierung des PH sollte eine TTE in 3-6 monatlichen Intervallen oder früher bei sich veränderndem klinischen Zustand oder Medikationsänderung durchgeführt werden	I	C
2.) Eine Echokardiografische Evaluierung von einem Kind mit Verdacht auf PH sollte folgende Parameter inkludieren: 2.1) Schätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (sPAP) durch Schätzung des systolischen Druckes im rechten Ventrikel (RVSP) durch die Messung der Geschwindigkeit der TR Jets mittels CW- Doppler	I	B
2.2.) Schätzung des mPAP und end-diastolischen PAP durch die Messung der Geschwindigkeit der TR Jets mittels CW- Doppler	IIa	C
2.3) RV longitudinale systolische Funktion (TAPSE)	I	B
2.4) RV Belastung und Belastungsraten Messungen	IIb	C
2.5) RV Volumen mittels 3D Echokardiografie	IIb	C
2.6) RV Ratio von systolischer zur diastolischen Dauer (CW Doppler, TR Jet)	IIb	C
2.7) Gewebs-Doppler Geschwindigkeiten (LV, septal, RV)	IIa	B
2.8) RV/LV Durchmesser Ratio	IIa	C
2.9) PAAT (=pulmonale Flussgeschwindigkeit)	IIb	C
3.) Das Vorhandensein eines Perikardergusses im TTE ist prognostisch und indiziert schlechtere Überlebensraten bei Erwachsenen mit PH. Ein Perikarderguss entsteht regelmäßig bei PatientInnen mit PAH. Momentan existieren keine Daten zur Signifikanz eines Perikardergusses bei Kindern.	IIb	C
4.) Die Vergrößerung des RA mit interatrialen septalen Vorwölbung von rechts nach links indizierte schlechte RV Compliance oder erhöhten mittleren RA Druck bei Erwachsenen. Momentan existieren keine Daten zur RA Vergößerung bei Kindern.	IIb	C
5.) TTE ist eine praktische Methode, um nach erhöhtem PAP zu screenen.	I	B
6.) TTE kann nicht die definitive Diagnose eines PH stellen oder die Subgruppen des PH bestimmen und ist nicht suffizient genug, um eine gezielte Therapie zu starten.	I	C

COR = classes of recommendations, LOE = levels of evidence, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, RA = rechtes Atrium, TTE = Transthorakale Echokardiografie, sPAP = systolischer Pulmonalarteriendruck, RVSP = rechtsventrikulärer systolischer Druck, TR = trikuspidale Regurgitation, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, PAH = pulmonalarterieller Hypertonus

### 1.3.6 Pulmonaler arterieller Druck (PAP)

Zusammengefasst setzt sich der pulmonale arterielle Druck (PAP) aus folgenden 3 Faktoren zusammen; dem pulmonalen Gefäßwiderstand, dem pulmonalen Blutfluss sowie dem linksatrialem Druck (LAP). Ist einer dieser Parameter durch erläuterte Erkrankungen gestört, kann es zur Entstehung eines pulmonalen Hypertonus kommen (24).

Für die Schätzung des systolischen Pulmonalarteriendruckes (sPAP) wird der Druck im rechten Atrium (RAP) sowie der Höchstwert der Geschwindigkeit der trikuspidalen Regurgitations - Jets (TRV) mittels CW- Doppler bestimmt. Hierfür wird die vereinfachte Bernoulli Gleichung herangezogen (41), (46), (47);

$$4(TRV)^2 + RAP = sPAP.$$

Den RAP kann man unter anderem durch den Kollapsindex sowie die Dimension der unteren Hohlvene kalkulieren (46), (47).

Aus dem errechneten sPAP Wert kann man mit einer Formel den mPAP (mittlerer Pulmonalarteriendruck) herleiten. Dabei wird der sPAP mit 0,61 multipliziert und dazu werden 2 mmHg addiert (41);

$$0,61(sPAP) + 2 \text{ mmHg} = mPAP$$

Durch diese Formel kann man mithilfe einer Doppler-Messung den Verdacht auf einen PH, bei dem definitionsgemäß der mPAP über 25 mmHg liegt, stärken (41).

### 1.3.7 PVR und PVRi

Den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR = pulmonary vascular resistance) kann man durch die Maximalgeschwindigkeit der trikuspidalen Regurgitation (TRV) und das Geschwindigkeit-Zeit Integral (VTI = velocity time integral) des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) mithilfe einer empirischen Formel berechnen (35):

$$10 * (TRV/RVOT VTI) + 0,16 = PVR$$

Selbiges gilt für den pulmonalen Gefäßwiderstands-Index (PVRi). Hierfür wird zusätzlich der sPAP und die Herzfrequenz (HR) benötigt (35);

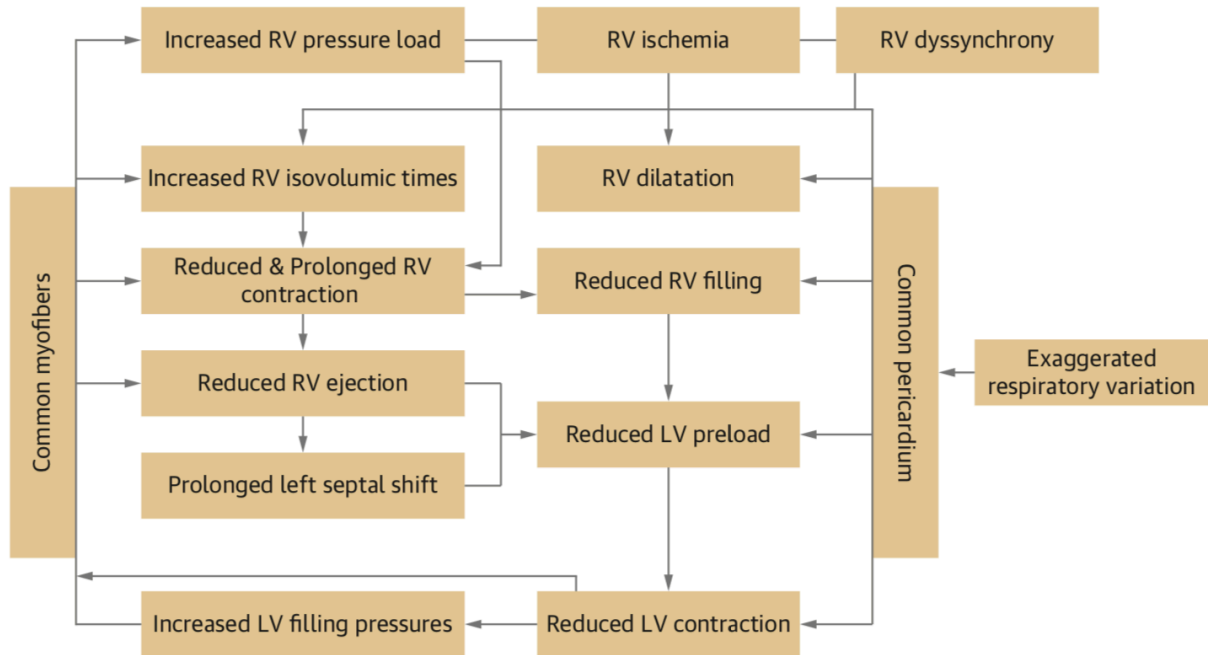
$$1,97 + 190 * (sPAP/(HR*RVOT VTI)) = PVRi$$

Der PVR wird in Wood Units und der PVRi in Wood Units pro Quadratmeter angegeben (35).

### 1.3.8 Interaktionen des rechten und linken Ventrikels

Dem Zusammenspiel beider Ventrikel steht eine entscheidende Schlüsselrolle in der Herzfunktion zu. Durch das gemeinsame Perikard, das interventrikuläre Septum, den in Serie geschalteten Blutkreislauf und die gemeinsamen Myokardabschnitte zwischen den Ventrikeln wird der zweite benachbarte Ventrikel zwangsläufig beeinflusst (48), (49).

In **Abbildung 7** sind diese Komponenten schematisch dargestellt, eine Druckbelastung des rechten Ventrikels führt zur Ischämie sowie Dyssynchronität und in weiterer Folge zur Dilatation des Ventrikels. Daraus resultiert eine verlängerte und reduzierte Kontraktion sowie Ejektionsfraktion, was einerseits die septale Verschiebung prolongiert und damit die Vorlast des linken Ventrikels vermindert. Gemeinsam mit dem Perikard wird dadurch die Kontraktilität des linken Ventrikels beeinträchtigt (48).



Friedberg, M.K. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11(5):755-71.

**Abbildung 5** Das Zusammenspiel vom linken und rechten Ventrikel: Durch das gemeinsame Perikard, interventrikuläre Septum und die gemeinsamen Myokardabschnitte wird der linke Ventrikel durch den Rechten mitbeeinflusst (48). (Friedberg M K. 2018)

Die Messung der Ratio zwischen der end-diastolischen Größe des RV zu der des LV kommt invasiven Parametern sehr nahe und hat bei Werten über 1 einen negativen Einfluss auf pädiatrische PH PatientInnen gezeigt. Dieser Wert kann einfach und nicht-invasiv gewonnen werden und soll daher regelmäßig bei den Verlaufskontrollen evaluiert werden. Die RV/LV Ratio Messung enthält eine Kombination aus zwei relevanten Größen; die septale Verschiebung infolge eines Druckanstieges im rechten Ventrikel sowie die Größe vom rechten Ventrikel (41), (43), (50).

## **1.4 Studienrelevante Diagnostik-Parameter**

Es soll nun vertieft auf die Klassifikationen und Parameter eingegangen werden, die innerhalb der Studie eine wichtige Bedeutung zugeschrieben bekommen haben. Die erhobenen echokardiographischen Dimensionswerte des linken bzw. rechten Herzens und Ventrikel-Ventrikel Interaktionswerte (RV/LV Ratio, LVEI) wurden während der Studie mit der Krankheitsschwere (NYHA Klassifikation bzw. ROSS Klassifikation) bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie verglichen. Des Weiteren wurden Surrogat Marker einer rechtsatrialen Dilatation (NT-proBNP) und hämodynamisch relevante Variablen (sPAP/sSAP, PVRi) mit der linksventrikulären Funktion und Größe korreliert.

### **1.4.1 NT-proBNP**

Das BNP (brain natriuretic peptide) zählt genauso wie das ANP (atrial natriuretic peptide) zu den kardialen natriuretischen Hormonen, die gemeinsam mit den verwandten proPeptiden wie dem proBNP und dem proANP die Gruppe der Herz hormone bilden (51). Das N-terminale pro brain natriuretische Peptid (NT-Pro BNP) dient dem BNP als Vorläufer und ist ein Herzinsuffizienzmarker, der laborchemisch bestimmt wird. Mit einer Verschlechterung der Insuffizienz, Inflammation oder myokardialer Ischämie geht auch ein Anstieg des NT-Pro BNP im Blutserum einher (52), (53), (54).

Die Synthese wird von einer neurohumeralen Stimulation durch Angiotensin II sowie Adrenalin und von mechanischen Beanspruchungen wie der Wandspannung angeregt. Bei der Sekretion aus den Myozyten des Herzmyokards, wird das NT-pro BNP vom BNP abgespalten, wobei daraufhin beide Formen im Blut nachweisbar sind (52). Das BNP fördert in weiterer Folge die Natriurese und die Diurese und verursacht eine venöse sowie arterielle Vasodilatation (55).

Beide Parameter sind altersabhängig und werden im gleichen Maße sekretiert. Das NT-proBNP weist jedoch eine längere Halbwertszeit als das BNP auf und ist somit auch leichter zu messen (56). Bei Erwachsenen genauso wie bei pädiatrischen PatientInnen finden beide Messwerte intensiven Gebrauch um eine myokardiale ventrikuläre Dysfunktion nachzuweisen (55).

Das NT-pro BNP spielt eine entscheidende Rolle für die Diagnose, Prognose sowie Behandlungsplanung von PatientInnen mit fortschreitendem Herzversagen sowie in Notfallsettings (51), (53). Des Weiteren hat das NT-proBNP einen Zusammenhang mit der Mortalität erwiesen (56).

Bei der Interpretation der Messwerte muss man zusätzlich weitere kardiale und extrakardiale Einflussgrößen berücksichtigen (siehe **Tabelle 3**). Die Marker nehmen bei größerer linksventrikulärer Masse oder Vorhofgröße sowie bei erniedrigter Auswurfraction an Wert zu. Diverse Studien haben bei höherem Alter, weiblichem Geschlecht sowie einer erniedrigten GFR eine Erhöhung beider Parameter gezeigt. Unter bestimmter Medikamenteneinnahme wie beispielsweise Diuretika fallen die Werte niedriger aus (52).

**Tabelle 3:** Kardiale und extrakardiale Einflussgrößen auf das BNP und NT-proBNP (52)

	Einflussgröße	Effekt
Kardial	Auswurfraction ↓	Marker ↑
	Linksventrikuläre Masse ↑	Marker ↑
	Vorhofgröße ↑	Marker ↑
Extrakardial	Alter ↑	Marker ↑
	Weibliches Geschlecht	Marker ↑
	Glomeruläre Filtration	Marker ↑
	Manche Medikamente: Beispiel Diuretika	Marker ↓

### 1.4.2 NYHA Klassifikation

Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation dient der Stuserhebung bei PatientInnen mit Herzerkrankungen und Herzversagen. Ursprünglich wurde diese Klassifikation 1928 als Hilfestellung verwendet, um die Symptome von PatientInnen in ihrem alltäglichen Leben einzuschätzen und wurde über die Jahre erweitert und überarbeitet, sodass sie mittlerweile im klinischen Alltag eingesetzt wird. Die Beurteilung besteht dabei aus zwei Säulen, wobei einerseits auf die Symptome von den PatientInnen unter unterschiedlicher physikalischer Belastung und andererseits auf die objektiven Messwerte der Herzfunktion und Herzstruktur eingegangen wird (57), (58).

Die NYHA Klassifikation wird als Maßstab für den Schweregrad der Herzerkrankung sowie als vorhersagender Mortalitätsparameter verwendet und kann als Richtwert für die medikamentöse Therapie sowie therapeutischen Erfolg und Krankheitsfortschritt herangezogen werden (59). Sie wird in vier Kategorien unterteilt, wobei die Beeinträchtigung im Alltag, die Symptome sowie das allgemeine Krankheitsbefinden sich mit höherer NYHA Stufe verschlechtern (60);

**NYHA I:** Die PatientInnen verspüren keine Beeinträchtigung bei physikalischer Aktivität im Alltag. Es treten keine Palpitationen, Dyspnoe, übermäßige Ermüdung oder Angina Pectoris auf. Objektiv besteht keine Herzerkrankung (58).

**NYHA II:** Die PatientInnen verspüren eine leichte Beeinträchtigung bei physikalischer Aktivität im Alltag, in Ruhe bestehen keine Symptome. Es treten Palpitationen, Dyspnoe, Ermüdung oder Angina Pectoris bei normaler physikalischer Betätigung auf. Objektiv besteht eine minimale Herzerkrankung (58).

**NYHA III:** Die PatientInnen verspüren eine deutliche Beeinträchtigung bei physikalischer Aktivität, in Ruhe bestehen keine Symptome. Es treten Palpitationen, Dyspnoe, Ermüdung oder Angina Pectoris bei geringer physikalischer Betätigung auf. Objektiv besteht eine moderate Herzerkrankung (58).

**NYHA IV:** Die PatientInnen sind nicht in der Lage eine physikalische Aktivität auszuführen ohne deutliches Unbehagen. Symptome wie Angina Pectoris treten bereits in Ruhe auf und nehmen bei physikalischer Aktivität an Intensität zu. Objektiv besteht eine schwere Herzerkrankung (58).

Obwohl diese Klassifikation viel Verwendung bei Erwachsenen findet, eignet sie sich nicht ideal für pädiatrische PatientInnen und es fehlt ihr die Sensitivität zur Erfassung der

Progression bei Kindern und Jugendlichen. Aus diesem Grund wurde der modified Ross Score entwickelt, der zusätzlich das Alter der PatientInnen berücksichtigt (61).

### 1.4.3 Modified Ross Score

Die NYHA Klassifikation ist eine häufig verwendete Klassifikation, die jedoch einige Fehlerquellen für pädiatrische PatientInnen aufweist. Beispielsweise zeigen viele Literaturquellen einerseits voneinander abweichende Grade und Einteilungen auf, andererseits sind viele der Symptome wie Palpitationen oder Angina Pectoris bei Kindern schwer evaluierbar. Mit diesen Problemen hat sich Ross 1992 beschäftigt und eine neue Klassifikation, das Ross Score eingeführt (62).

Die originale Ross Klassifikation wird in 4 Stadien eingeteilt (63);

- I. Keine Limitationen, keine Symptome
- II. Leichte Tachypnoe oder Diaphorese bei Nahrungszufuhr, Dyspnoe bei Belastung bei älteren Kindern, keine Wachstumsstörung
- III. Deutliche Tachypnoe oder Diaphorese bei Nahrungszufuhr oder bei Belastung, verlängerte Fütterungszeit mit einer Wachstumsstörung durch die CHD
- IV. Symptomatik in Ruhe mit Tachypnoe, Einziehungen, Grunzen oder Diaphorese

Die Verwendung dieser Klassifikation hat zugenommen, jedoch kommen dabei einige Probleme auf. Zum Beispiel sind die Symptome von Ross II und III meist subjektiv und können überlappen. Des Weiteren fällt die Einteilung der Wachstumsstörung schwer, da sie teilweise die einzige Manifestation eines Herzversagens bei Kindern sein kann und es fraglich ist, ob man dann einen Ross III diagnostiziert oder einen niedrigeren Grad, da zusätzliche Symptomatik fehlt (63).

2002 wurde die Klassifikation überarbeitet und so entstand der modifizierte Ross Score, der sich aus 6 Variablen zusammensetzt (63), (64).

Der modifizierte Ross Score setzt sich aus den Symptomen und Messwerten von Ross (1992) und Reitmann et al zusammen. Reitmann benutze bereits Parameter wie Hepatomegalie, Atemfrequenz und Atemmuster, aber auch beispielsweise Wachstumsstörungen, Hautperfusion und Zyanose Zeichen.

Wie die **Tabelle 4** zeigt, gibt es pro Kategorie 0-2 Punkte, somit kommt man insgesamt auf 0-12 Punkte. Bei bis zu 6 Punkten liegt ein mildes oder gar kein Herzversagen vor, ab 6 Punkten spricht man von einem schweren Herzversagen. Læer et al beurteilt die

Diaphorese, Atmung, Tachypnoe, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Hepatomegalie, wobei die Atemfrequenz und Herzfrequenz auf die altersentsprechenden Normwerte bezogen werden. Je höher das Score, beziehungsweise je höher der Punktestand in Summe ist, desto fortgeschrittener ist das Herzversagen (64), (65).

**Tabelle 4** Modifizierter Ross Score (Läer et al 2002) (63)

	Score (Punkte)		
	0	1	2
Diaphorese	Nur am Kopf	Am Kopf und am Körper während physikalischer Belastung	Am Kopf und am Körper in Ruhe
Tachypnoe	selten	einige Male	regelmäßig
Atmung	Normal	Einziehungen	Dyspnoe
Atemfrequenz (Atemzüge/Minute)			
0-1 Jahr	<50	50-60	>60
1-6 Jahre	<35	35-45	>45
7-10 Jahre	<25	25-35	>35
11-14 Jahre	<18	18-28	>28
Herzfrequenz (Schläge/Minute)			
0-1 Jahr	<160	160-170	>170
1-6 Jahre	<105	105-115	>115
7-10 Jahre	<90	90-100	>100
11-14 Jahre	<80	80-90	>90
Hepatomegalie (Entfernung Leberrand vom rechten kostalen Rand)	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

## 2 Material und Methoden

### 2.1 PatientInnenkollektiv

Die Studiengruppe setzt sich aus 50 Kindern und jugendlichen PatientInnen mit pulmonalem Hypertonus (PH), die sich in Kontrolle und Behandlung an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Kinderklinik an der Medizinischen Universität Graz befinden, zusammen. Die Altersgruppe wurde von 0-18 Jahren (100 Tage bis 18,5 Jahre, mittleres Alter: 7,44 Jahre) festgelegt. In die Auswertung wurden 19 weibliche, als auch 31 männliche TeilnehmerInnen miteinbegriffen, somit können die Resultate auf beide Geschlechter angewendet werden.

9 StudienteilnehmerInnen hatten einen idiopathischen PH (2 weiblich, 7 männlich), bei 14 Weiteren lag eine bronchopulmonale Dysplasie dem PH zugrunde (= BPD, 6 weiblich, 8 männlich), von denen 3 frühgeborene PatientInnen waren (2 weiblich, 1 männlich). Bei 25 PatientInnen entstand der PH infolge von angeborenen Herzfehlern (=CHD, 10 weiblich, 15 männlich) und bei 2 Weiteren lag eine Kombination aus CHD und BPD vor (1 weiblich, 1 männlich).

Post-Trikuspidale links-rechts Shunts, wie zum Beispiel Ventrikelseptumdefekte (VSD), und atriale septale Defekte (ASD) als Auslöser des PH werden in diese Analyse inkludiert, ebenso Kinder und Jugendliche mit angeborenem PH. PatientInnen mit schweren AV-Klappen-Defekten und höhergradigen Kondukt-Regurgitationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich alle PatientInnen in einem klinisch stabilen Zustand und es wurden keine Änderungen in der Medikation in den folgenden 4 Monaten durchgeführt. Ihre Behandlung entsprach den international üblichen Behandlungsalgorithmen für PH während der Studienperiode. Die angeborenen Herzfehler wurden alle bei einem Durchschnittsalter der jeweiligen PatientInnen von 6,1 Monaten chirurgisch behoben und keiner der TeilnehmerInnen entwickelte die Maximalform des PH, ein sogenanntes Eisenmenger Syndrom.

Die erhobenen Daten wurden in dem Zeitraum vom Juli 2012 bis November 2018 ausgewertet.

Die Daten wurden aus einem bereits vorhandenen Datensatz, der von 2 Fachärzten (Univ. Prof. Dr. Martin Köstenberger und OA Dr. Stefan Kurath-Koller) im Rahmen von Routinekontrollen erhoben wurde, retrospektiv analysiert.

## **2.2 Messwerte**

Für die Auswertung wurden echokardiographische Dimensionswerte des linken bzw. rechten Herzens und Ventrikel-Ventrikel Interaktionswerte (RV/LV Ratio, LVEI) erhoben und mit der Krankheitsschwere (NYHA Klassifikation bzw. ROSS Klassifikation) bei Kindern mit Lungenhochdruck, Surrogatmarkern rechtsatrialer Dilatation (dem laborchemisch gemessenen N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (=NT-proBNP) und prognostischen hämodynamisch evaluierten Variablen, wie dem systolisch pulmonalarterieller Druck (PAP)/systolisch systemisch-arterieller Druck (SAP) und pulmonary vascular resistance indexed (PVRi), korreliert. Die Messungen wurden nach den von der American Society of Echocardiography herausgegebenen Richtlinien durchgeführt.

### **2.2.1 Messwerte des linken Herzens**

Die Größe sowie Fläche des linken Atriums wurden in der End-Diastole gemessen. Die Fläche wurde errechnet indem der endokardiale Rand nachgezeichnet wurde. Dabei wurde der Eingang der Lungenvenen ausgelassen.

Bei der Messung des LVEDd (Left ventricular internal dimensions at the end-diastole) wurde ein 2D Bild in der Ebene der Spitzen der mitralen Faltblätter im 4-Kammer-Blick betrachtet. Als End-Diastole wurde der Zeitpunkt definiert, bei dem die entsprechende LV Dimension am Größten war.

Für die Messung des LVEF wurde die modified Simpson Methode (= biplane Scheibchensummationsmethode) in einem 2D Bild verwendet. Diese Methode erfordert eine Ablaufverfolgung der LV Höhle und wird von der American Society of Echocardiography empfohlen.

### **2.2.2 Messwerte des rechten Herzens**

Die Fläche des rechten Atriums wurde am Ende der ventrikulären Systole gemessen, wobei der Messbereich vom lateralen bis zum septalen Anteil des Annulus tricuspidalis reicht und am Endokard entlang zieht. Der Bereich zwischen den Faltblättern und dem Annulus tricuspidalis, die Vena Cava inferior sowie superior und der Fortsatz des rechten Atriums wurden exkludiert.

Der innere Basisdurchmesser des rechten Ventrikels (RVEDd) wurde auch endsystolisch erfasst. Gemessen wird aus dem 4-Kammer-Blick die horizontale Linie, die dem Annulus

tricuspidalis apikal anliegt und vom Endokard der lateralen Wand des rechten Ventrikels bis zum septalen Endokard reicht.

Als Beschleunigung in der pulmonalen Arterie (PAAT = pulmonary artery acceleration time) wird die Zeit zwischen dem Beginn des Auswurfes und dem Erreichen der maximalen Geschwindigkeit bezeichnet und wird in diesem Intervall in Mikrosekunden gemessen. Mit diesem Parameter kann man den Druck im RV sowie auch den sPAP schätzen.

Die TAPSE (= tricuspid annular plane systolic excursion) wurde vom 4-Kammer-Blick aus im M-Mode gemessen und spiegelt die systolische Funktion des rechten Ventrikels wider. Er misst die Exkursion des Annulus tricuspidalis in der longitudinalen Ausrichtung zum Apex hin in Relation von Systole zu Diastole.

### **2.2.3 Messwerte der Ventrikel-Ventrikel Interaktion**

Die RV/LV Ratio wurde parasternal aus der kurzen Achse gemessen. Sie stellt die Ratio zwischen den basalen Durchmessern des rechten sowie linken Ventrikels dar und wurde jeweils dreimal gemessen, woraus dann ein Mittelwert berechnet wurde. Mit diesem Wert wurde das Ziel verfolgt die Größenzunahme des rechten Ventrikels mit einem septalen Shift infolge von einem vorhandenen Druckanstieg im RV darzustellen.

Die Ratio des enddiastolischen Durchmessers vom RV zum LV (RVEDd/LVEDd) sowie die Ratio der enddiastolischen Fläche vom RV zum LV (RVED/LVED) wurden ebenfalls dreimal erfasst und der Mittelwert wurde dokumentiert. Diese Messungen fanden jeweils im apikalen 4-Kammer-Blick statt.

Die RA/LA Flächen-Ratio sollte die zunehmende Größe des RV und die mögliche septale Verschiebung nach einem Druckanstieg im RV zeigen und wurde dreimal erfasst und der Mittelwert dokumentiert.

Der LVEI (= left-ventricular eccentricity index) stellt die Ratio zwischen der anterior-posterior und septal-posterolateralen Kammer auf dem mittel-ventrikulären Level dar. Dieser Parameter ist die Ratio von der kleinen Achse vom LV, die parallel zum Septum steht, geteilt durch die kleine Achse, die perpendicular zum Septum steht.

## **2.2.4 Hämodynamische Daten**

PatientInnen, bei denen eine Katheter-Untersuchung innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Studie durchgeführt wurde, wurden in die Auswertung miteinbezogen, um die Korrelation zwischen Echokardiografie und invasiv gewonnenen hämodynamischen Werten, die im Vorhinein erhoben wurden, gegenüber zu stellen und die Prognose des pulmonalen Hypertonus zu bestätigen (PVRi, mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean PAP) und sPAP/sSAP Ratio).

Linksseitige Füllungs-Drücke sowie kardiale Auswurf Daten wurden analysiert um Entitäten auszuschließen, die den PAP ebenfalls erhöhen könnten und nicht durch eine pulmonale vaskuläre Störung hervorgerufen wurden.

Der pulmonale Hypertonus an sich wird als der Mittelwert vom Druck in der Pulmonalarterie (mPAP) über 25 mmHg in Ruhelage sowie einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVRi) von über  $3 \text{ Wood units} \times \text{m}^2 \text{ BSA}$  [WU] definiert.

## **2.2.5 NYHA/modified ROSS Score und NT-proBNP**

Das NT-proBNP wurde aus den Blutproben von Routineuntersuchungen analysiert. Die Blutproben wurden venös entnommen, in Lithium-Heparin Röhrchen aufbewahrt und in weiterer Folge mit dem Analysegerät Cobas 8000 von Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) ausgewertet.

Als Vorhersage der klinischen Relevanz vom pädiatrischen PH wurde die NYHA-FC herangezogen. Diese Klassifizierung hat jedoch eine limitierte Verwendung bei pädiatrischen PatientInnen aufgrund ihrer subjektiven Beschaffenheit, dennoch haben einige Studien gezeigt, dass sie einen zweckdienlichen Parameter darstellt. Aus diesem Grund wurde eine angepasste Skala für Kinder und Jugendliche (der sogenannte ROSS score) eingeführt und wird standardmäßig verwendet.

## **2.2.6 Statistische Analyse**

Für die Auswertung der Daten wurde eine Datenbank mit den PatientInnen geführt, in der das Geburtsdatum, Untersuchungsdatum, Geschlecht, die Ursache des pulmonalen Hypertonus, jeweilige Katheter Untersuchungen sowie die jeweiligen Parameter dieser Untersuchungen eingetragen wurden. In weiterer Folge wurden diese Werte in Microsoft Office Excel 2007 übertragen.

## 2.3 Echokardiografie

Ein international übliches Studienprotokoll für transthorakale Echokardiografie, das vordefinierte 2D Variablen und M-Mode Variablen beinhaltet, wurde eingehalten und bei allen Kindern mit PH, die auf unsere Abteilung zur Durchführung der halbjährlichen Routinekontrollen gekommen sind, durchgeführt. Dabei wurde das seit 10 Jahren bei uns an der Abteilung in Betrieb befindliche ECHO System (Sonos iE33, Philips, Andover, Mass, USA) mit 5-1, 8-3, und 12-4 MHz Transduktoren, abhängig von der PatientInnengröße sowie dem Gewicht, verwendet. Die Bilder wurden digital aufgenommen und später mit einer off-line Software (Xcelera Echo; Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) analysiert. Die Messungen wurden alle nach den pädiatrischen Richtlinien der amerikanischen Echokardiographischen Gesellschaft, wie oben erwähnt, durchgeführt.

Die Qualität von den Bildern wurde nur als suffizient eingestuft, wenn die ganze endokardiale Oberfläche der Herzzräume im apikalen 4-Kammer Schnitt in der End-Systole sichtbar war.

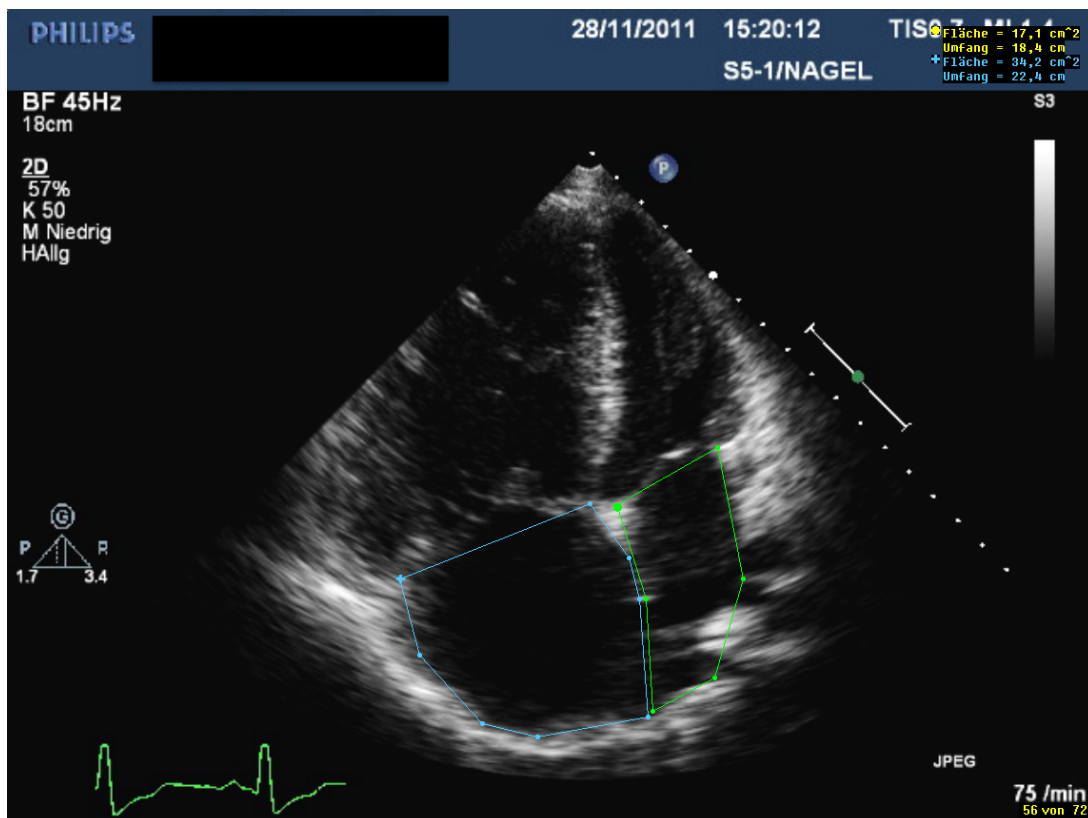


Abbildung 6: Ausmessung der RA/LA Ratio im apikalen 4-Kammerblick

## **2.4 Ethik**

Echokardiografie ermöglicht nicht invasive, schnelle und leicht erhältliche Messungen sowie Folgeuntersuchungen. Die Erhebung angeführter Parameter ist bereits ein wichtiger Bestandteil von Untersuchungen bei erwachsenen PatientInnen mit PH. Die gewonnenen echokardiographischen Werte könnten in Zukunft schon vor bzw. eventuell sogar anstatt hämodynamischer Messungen klinische und diagnostische Entscheidungen leiten.

Es handelt sich um eine rein retrospektive Datenerhebung, woraus sich keine nachteiligen Konsequenzen und keine aktive Mitarbeit der ProbandInnen ergeben.

Die eingeschlossenen PatientInnen haben keinen direkten Nutzen von der Studie. Da es sich um eine rein retrospektive Auswertung von Daten handelt, sind auch keine Risiken oder keine nachteiligen Konsequenzen für PatientInnen zu erwarten.

Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen PatientInnendaten, wurde durch Anonymisierung und eine exzessive Zugriffsbeschränkung minimiert.

Sämtliche Daten waren nur den direkt an der Diplomarbeit beteiligten Personen zugänglich und wurden entsprechend der Datenschutzverordnung sorgsam und vertraulich behandelt. Es erfolgt keine Datenweitergabe an Dritte. Die Veröffentlichung von Daten in der Diplomarbeit oder daraus resultierenden Publikationen erfolgt sämtlich anonymisiert.

Die Studie wurde unter allen ethischen Anforderungen und Richtlinien sowie durch die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz durchgeführt (EK-Nummer: 31-008 ex 18/19).

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Parameter des linken Herzens

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nahm mit einer zunehmenden sPAP/sSAP Ratio ( $r = -0,7796$ ,  $p < 0,001$ ) bei unseren pädiatrischen PatientInnen ab, **Diagramm 1**. Bei einem Anstieg des PVRi fiel die LVEF ( $r = -0,5222$ ,  $p = 0,001$ ) ebenfalls ab, **Diagramm 2**. Des Weiteren zeigte ein Anstieg des PVRi (pulmonaler Gefäßwiderstandsindex) zusätzlich eine Steigerung des LVEI ( $r = +0,4525$ ,  $p = 0,003$ ), **Diagramm 3**. Zwischen der Fläche des linken Atriums (LA Area) und der sPAP/sSAP Ratio konnte kein wesentlicher Zusammenhang festgestellt werden, lediglich besteht bei dieser Studiengruppe ein Korrelationskoeffizient von  $r = +0,0800$  ( $p = 0,624$ ), **Diagramm 4**. Selbiges gilt für die LA Area und PVRi ( $r = +0,0313$ ,  $p = 0,848$ ), **Diagramm 5**.

### 3.2 Parameter des rechten Herzens

Mit einer Zunahme der sPAP/sSAP Ratio konnte ein Abfall des systolischen Funktionsparameters TAPSE beobachtet werden ( $r = -0,3356$ ,  $p = 0,020$ ), **Diagramm 6**. Zusätzlich kam es beim Anstieg des PVRi ebenfalls zu einem Abfall des TAPSE ( $r = -0,3833$ ,  $p = 0,016$ ), **Diagramm 7**.

### 3.3 NT-proBNP

Zwischen dem Herzinsuffizienz Marker NT-pro BNP und der sPAP/sSAP Ratio konnte ein deutlicher Zusammenhang ( $r = +0,3744$ ,  $p = 0,007$ ) in unserer Studiengruppe gezeigt werden, **Diagramm 8**. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung anhand des NYHA/ROSS Score stieg das NT-pro BNP ( $r = +0,4760$ ,  $p < 0,001$ ) ebenfalls signifikant an, **Diagramm 9**.

### **3.4 NYHA/ROSS Assoziation**

Als wir die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dem NYHA/ROSS Score gegenüberstellten, konnte ein signifikanter Abfall der LVEF bei progredientem NYHA/ROSS ( $r = -0,5584$ ,  $p < 0,001$ ) veranschaulicht werden, **Diagramm 10**. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei höherem NYHA/ROSS Score ein Anstieg des LVEI ( $r = +0,6401$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 11**.

Des Weiteren zeigte sich eine Korrelation zwischen NYHA/ROSS Score und dem Verhältnis vom rechten zum linken Atrium. Beim Anstieg des NYHA/ROSS Score nahm auch die RA/LA Ratio zu ( $r = +0,4554$ ,  $p = 0,001$ ), **Diagramm 12**. Selbiges zeigte sich bei dem Verhältnis des RVED zum LVED, dieser Parameter stieg mit dem NYHA/ROSS Score an ( $r = +0,5271$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 13**.

### **3.5 Weitere Parameter**

Die sPAP/sSAP Ratio stieg mit zunehmendem Verhältnis der Dimensionen zwischen dem rechten und linken Ventrikel an ( $r = +0,6108$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 14**. Des Weiteren nahm die sPAP/sSAP Ratio mit zunehmender RVED/LVED Area Ratio ( $r = +0,6908$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 15**, sowie zunehmender RA/LA Area Ratio ( $r = +0,7493$ ,  $p < 0,001$ ) signifikant zu, **Diagramm 16**. Bei steigendem LVEI nahm die sPAP/sSAP Ratio ebenfalls zu ( $r = +0,6729$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 17**.

Im Vergleich der echokardiologischen Parameter PVRi und RVEDd/LVEDd (Verhältnis zwischen dem rechts- und linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser) konnte eine positive Korrelation ( $r = +0,4792$ ,  $p = 0,002$ ) dargestellt werden, **Diagramm 18**. Selbiges gilt für den Zusammenhang vom PVRi mit der RVED/LVED Area Ratio ( $r = +0,4926$ ,  $p = 0,001$ ), **Diagramm 19**, der RV/LV Dimensionen Ratio ( $r = +0,5311$ ,  $p < 0,0001$ ), **Diagramm 20**, und der RA/LA Area Ratio ( $r = +0,5957$ ,  $p < 0,001$ ), **Diagramm 21**.

Diagramm 1

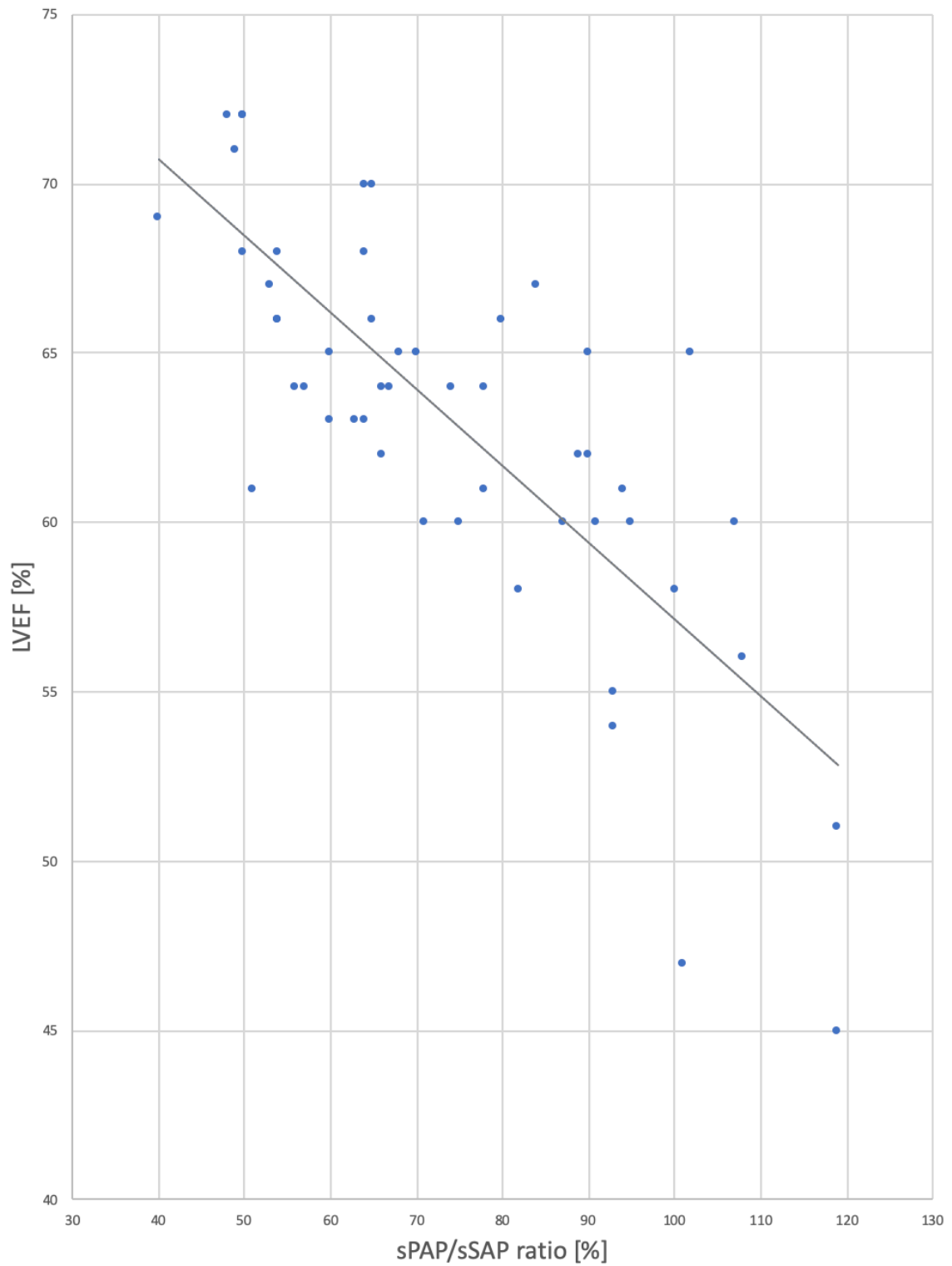


Abbildung 7 Diagramm 1 zeigt die Abnahme der LVEF mit steigender sPAP/sSAP Ratio

Diagramm 2

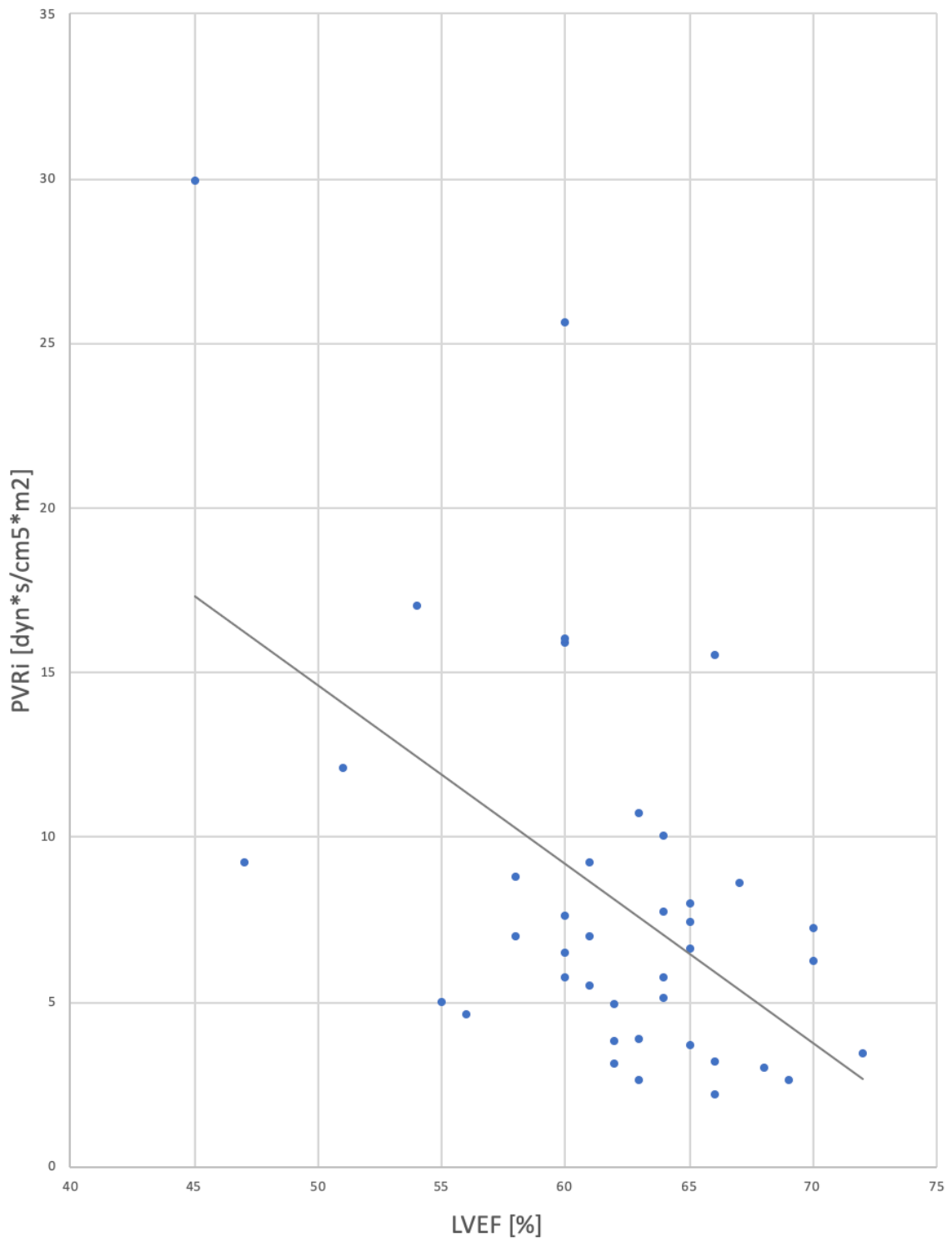


Abbildung 8 Diagramm 2 zeigt einen Abfall der LVEF bei steigendem PVRI.

Diagramm 3

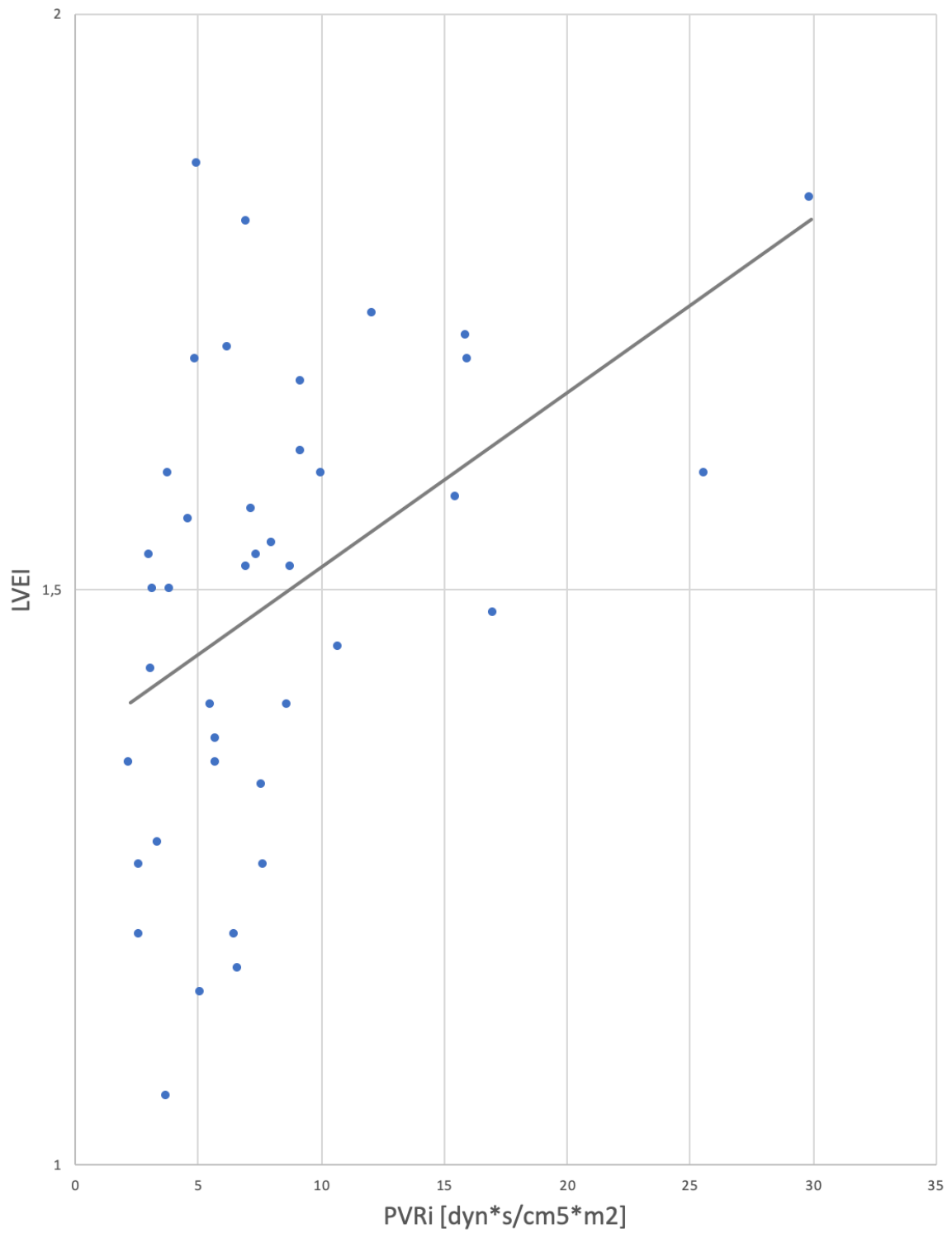
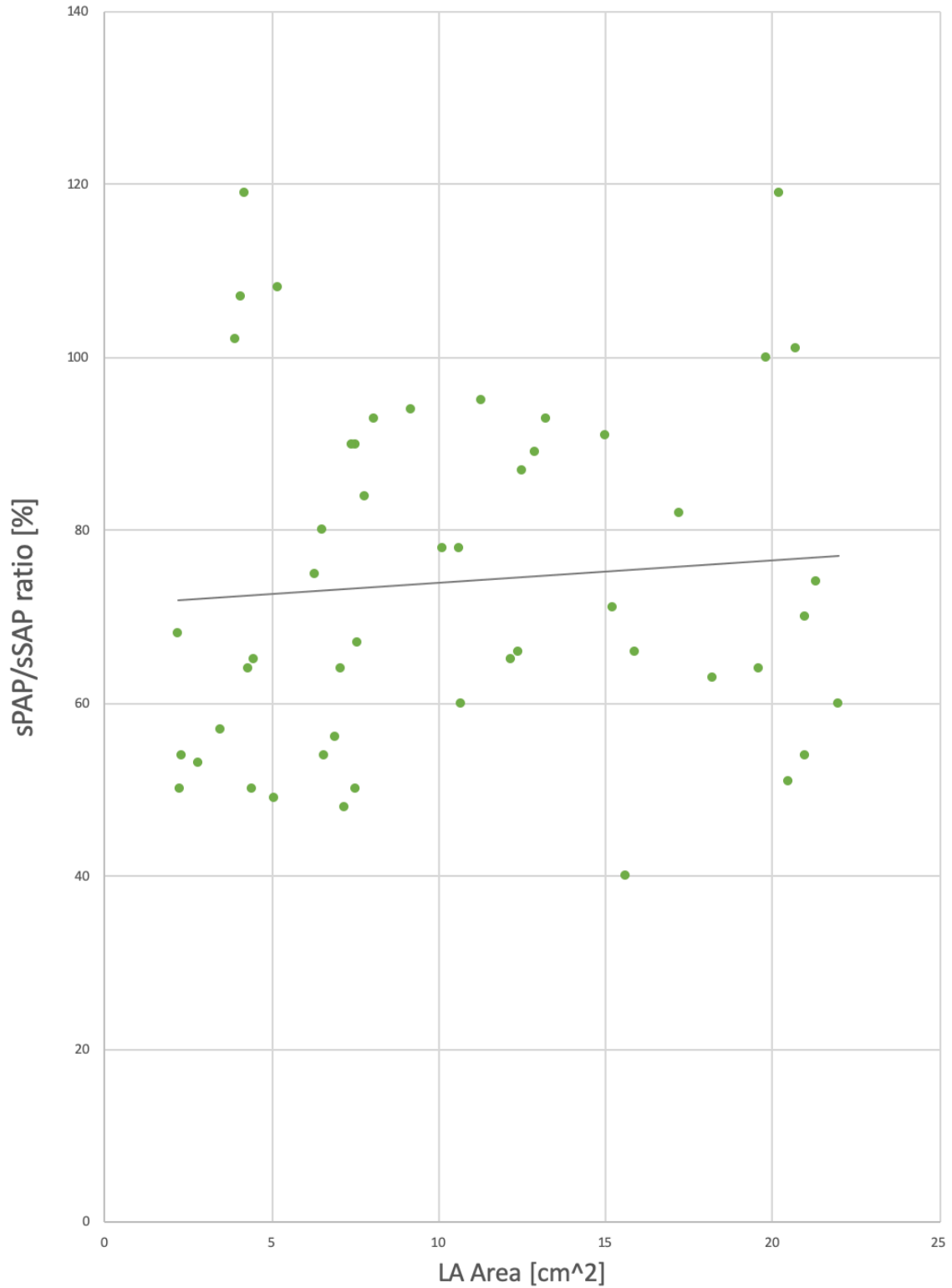


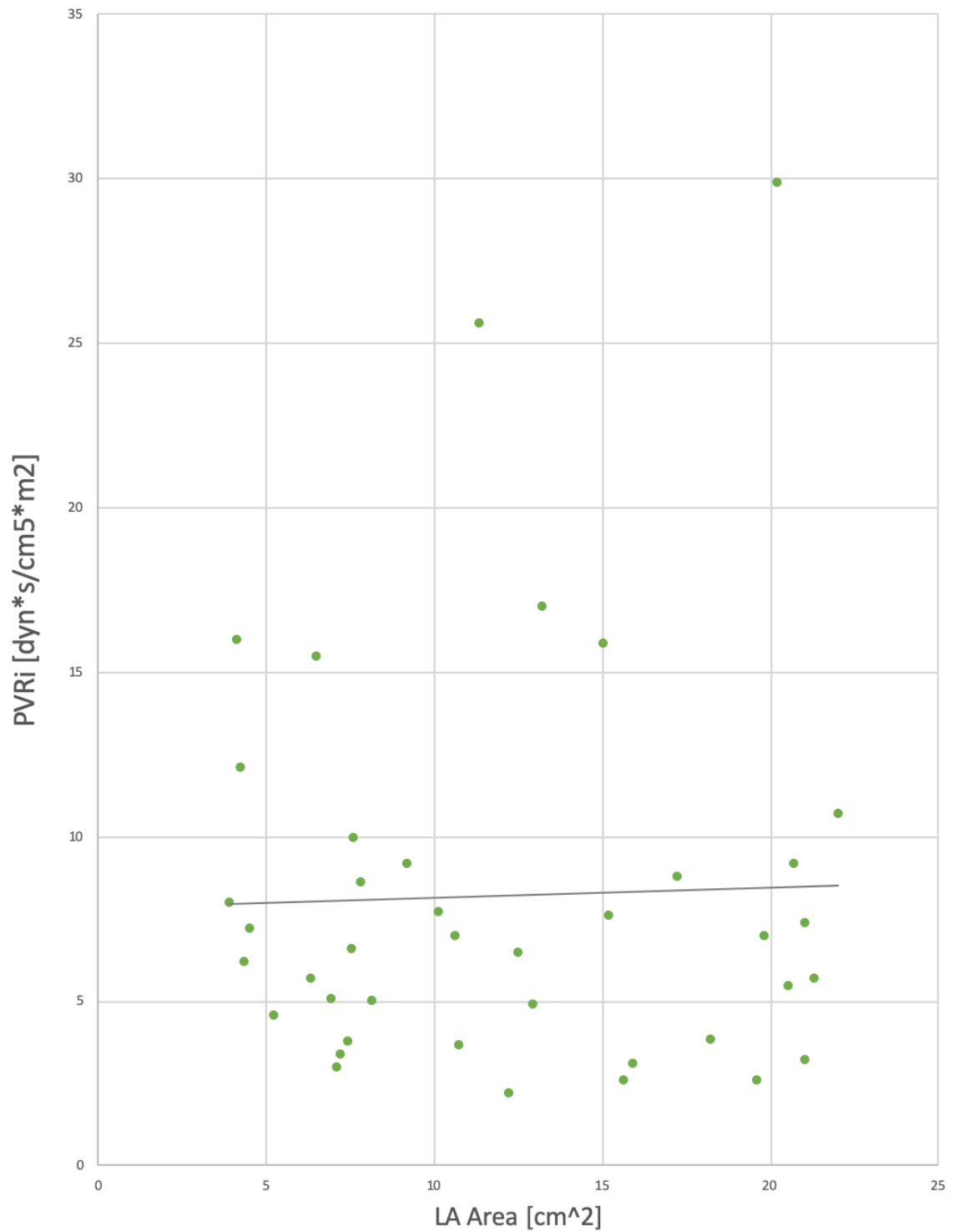
Abbildung 9 Diagramm 3 zeigt einen Anstieg des LVEI bei steigendem PVRi.

Diagramm 4



**Abbildung 10** Diagramm 4 zeigt die Größe der LA Area in Abhängigkeit von der sPAP/sSAP Ratio. Hier konnte kein wesentlicher Zusammenhang hergestellt werden.

Diagramm 5



**Abbildung 11** Diagramm 5 zeigt die Größe der LA Area in Abhängigkeit vom PVRI. Hier konnte kein wesentlicher Zusammenhang hergestellt werden.

Diagramm 6

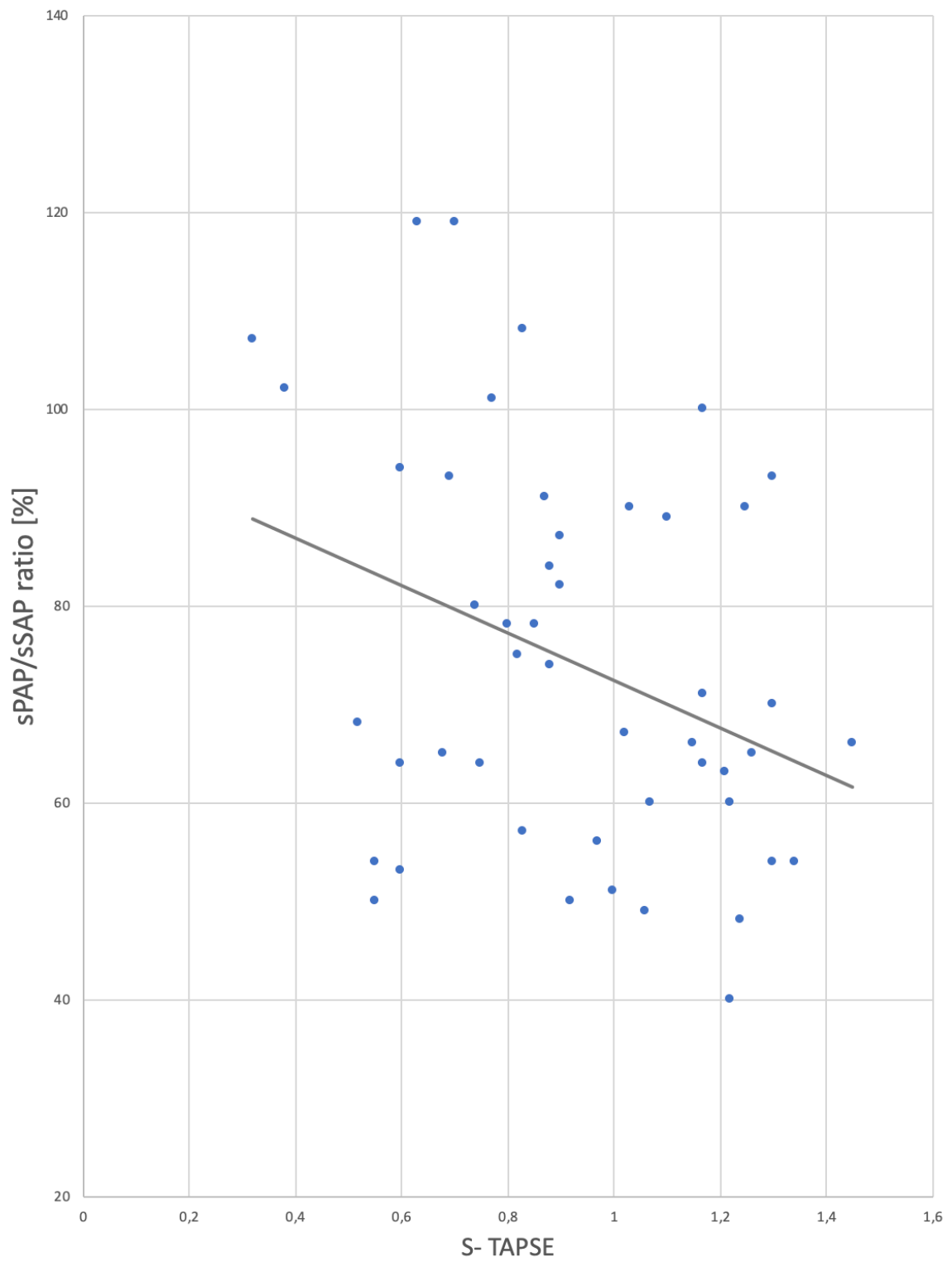
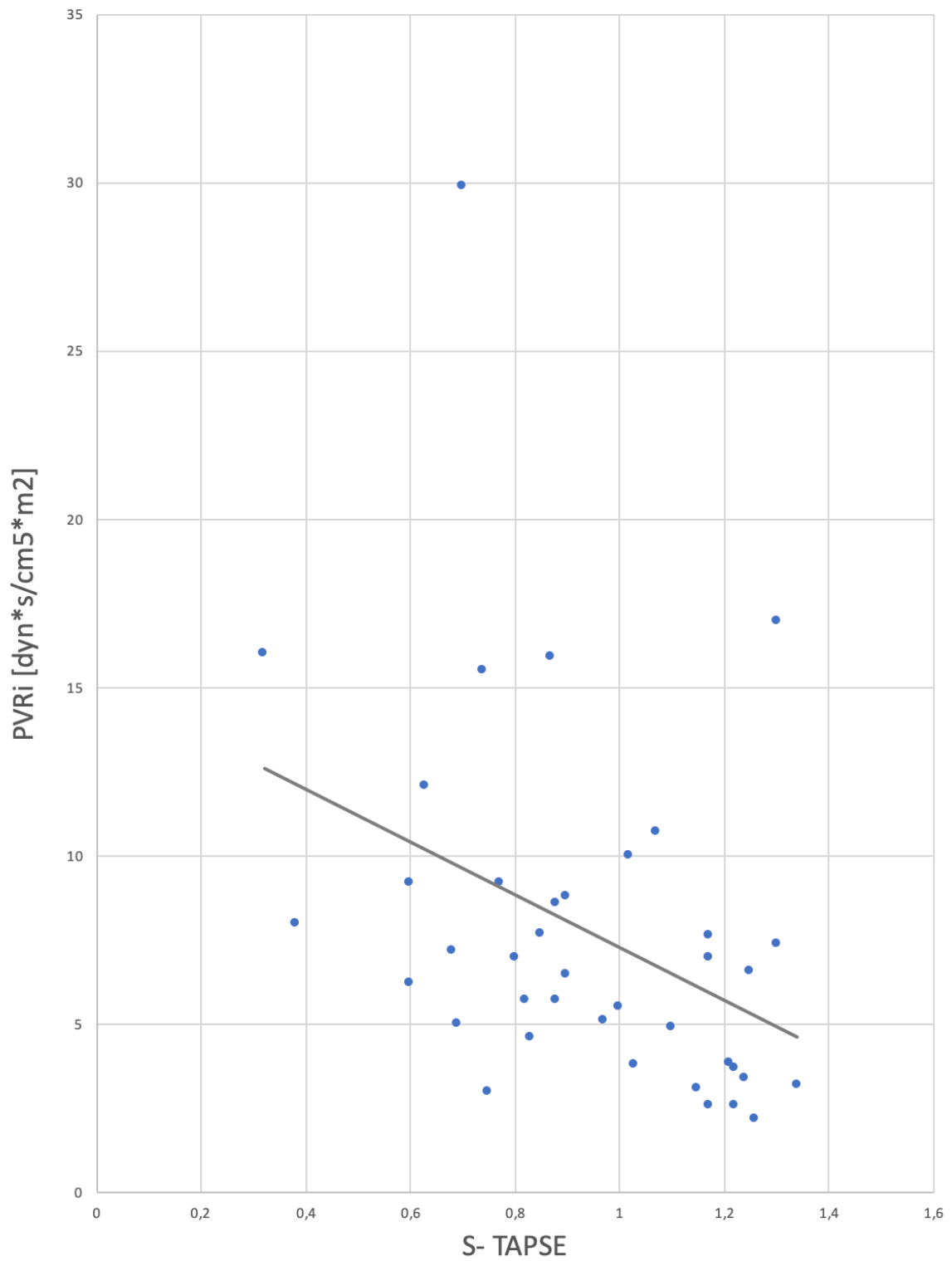


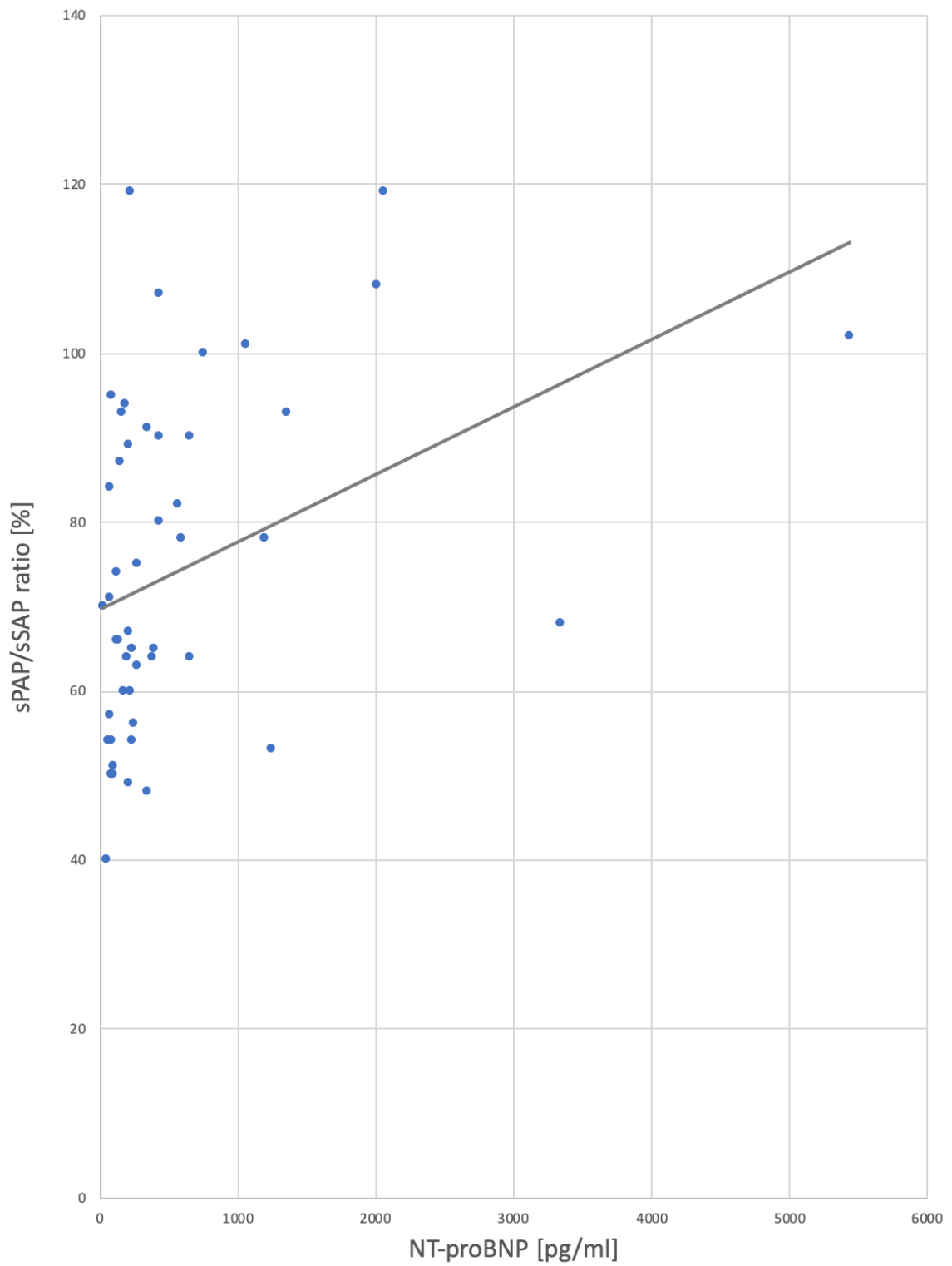
Abbildung 12: Diagramm 6 zeigt den Abfall von TAPSE bei steigender sPAP/ssAP Ratio.

Diagramm 7



**Abbildung 13:** Diagramm 7 zeigt den Abfall von TAPSE beim Anstieg vom PVRi.

Diagramm 8



**Abbildung 14:** Diagramm 8 zeigt den Anstieg vom NT-pro BNP bei steigender sPAP/sSAP Ratio.

Diagramm 9

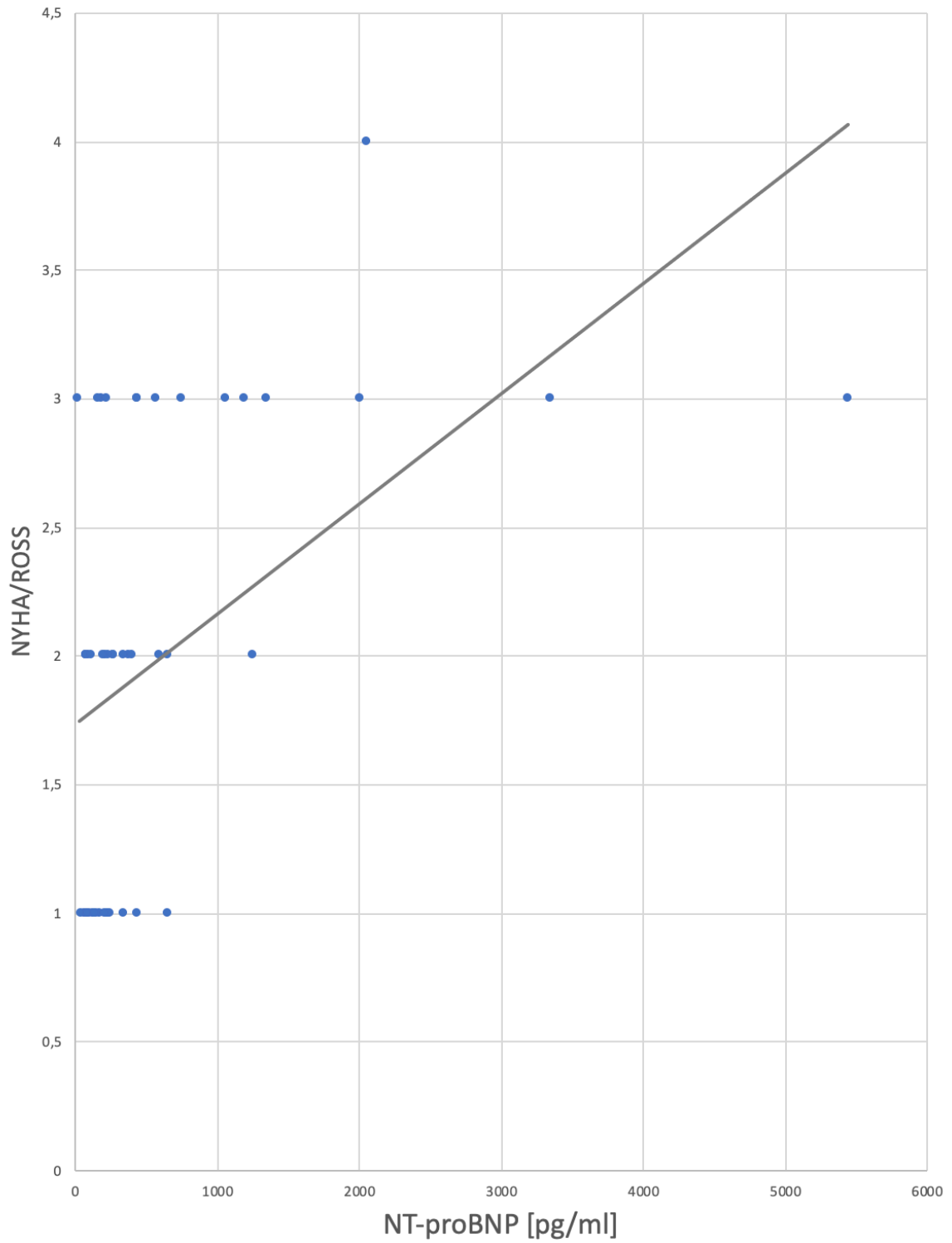


Abbildung 15 Diagramm 9 zeigt den Anstieg vom NT-pro BNP bei höherem NYHA/ROSS.

Diagramm 10

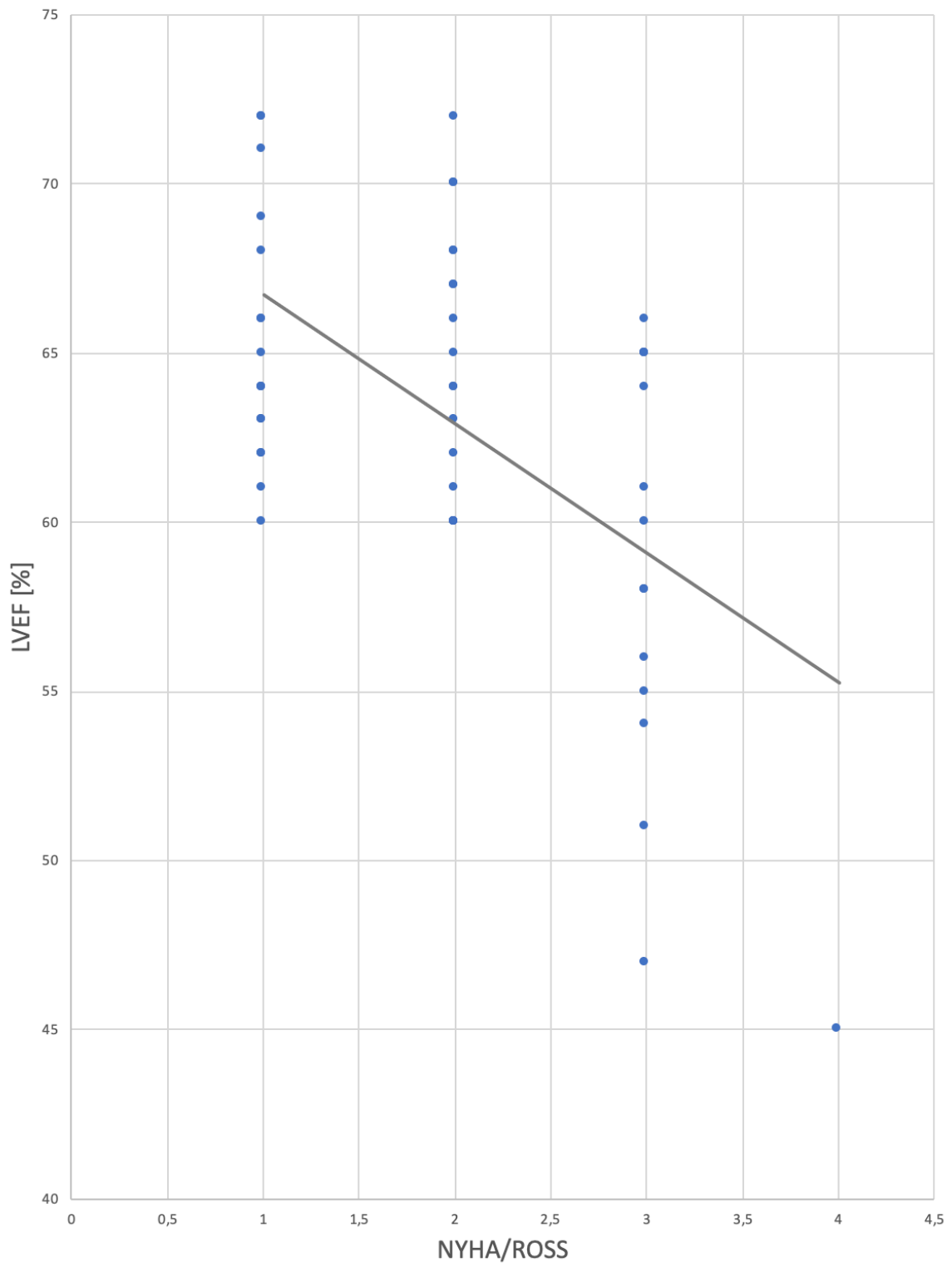


Abbildung 16 Diagramm 10 zeigt den Abfall der LVEF bei höherem NYHA/ROSS.

Diagramm 11

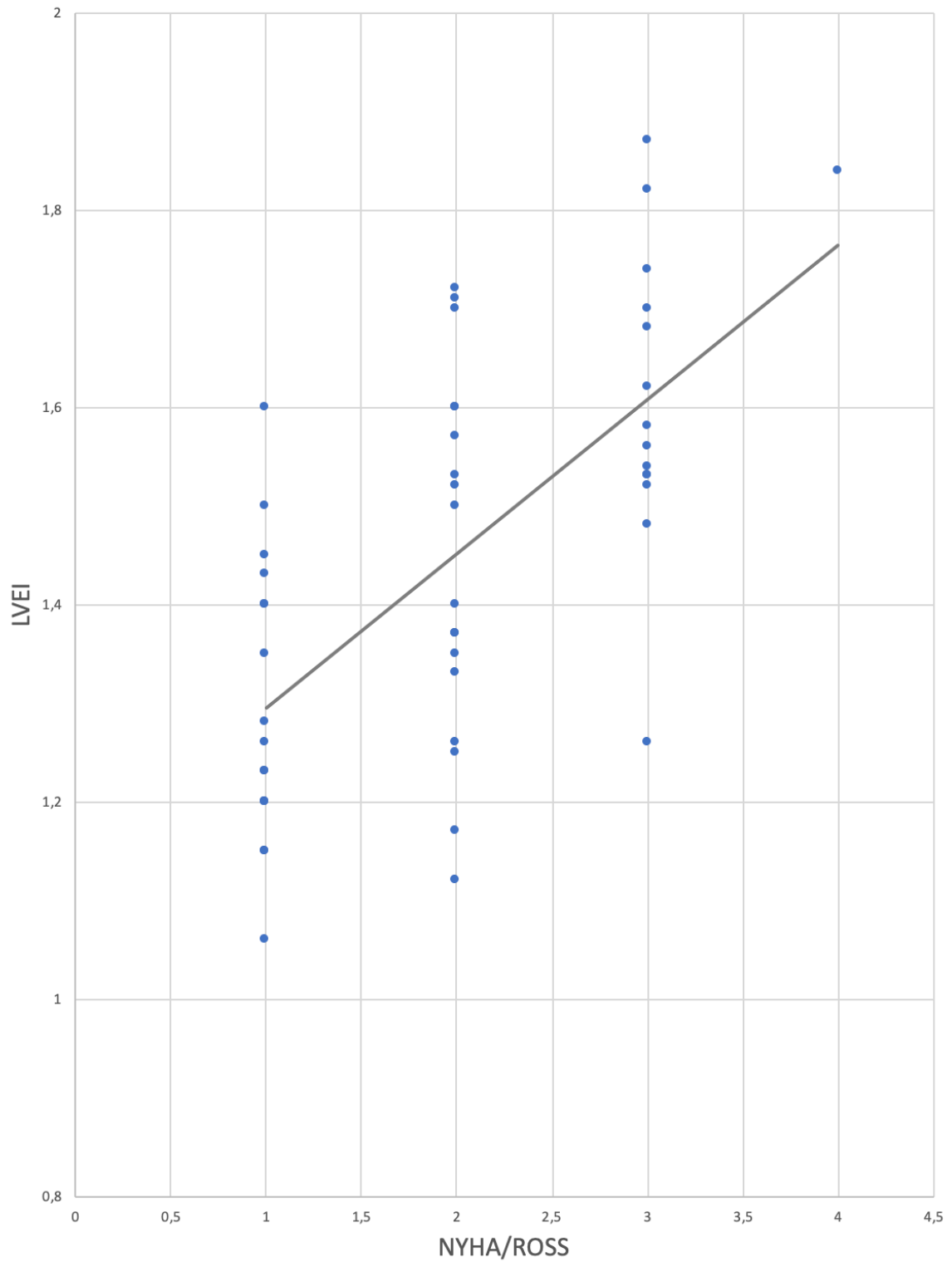


Abbildung 17 Diagramm 11 zeigt den Anstieg vom LVEI bei höherem NYHA/ROSS.

Diagramm 12

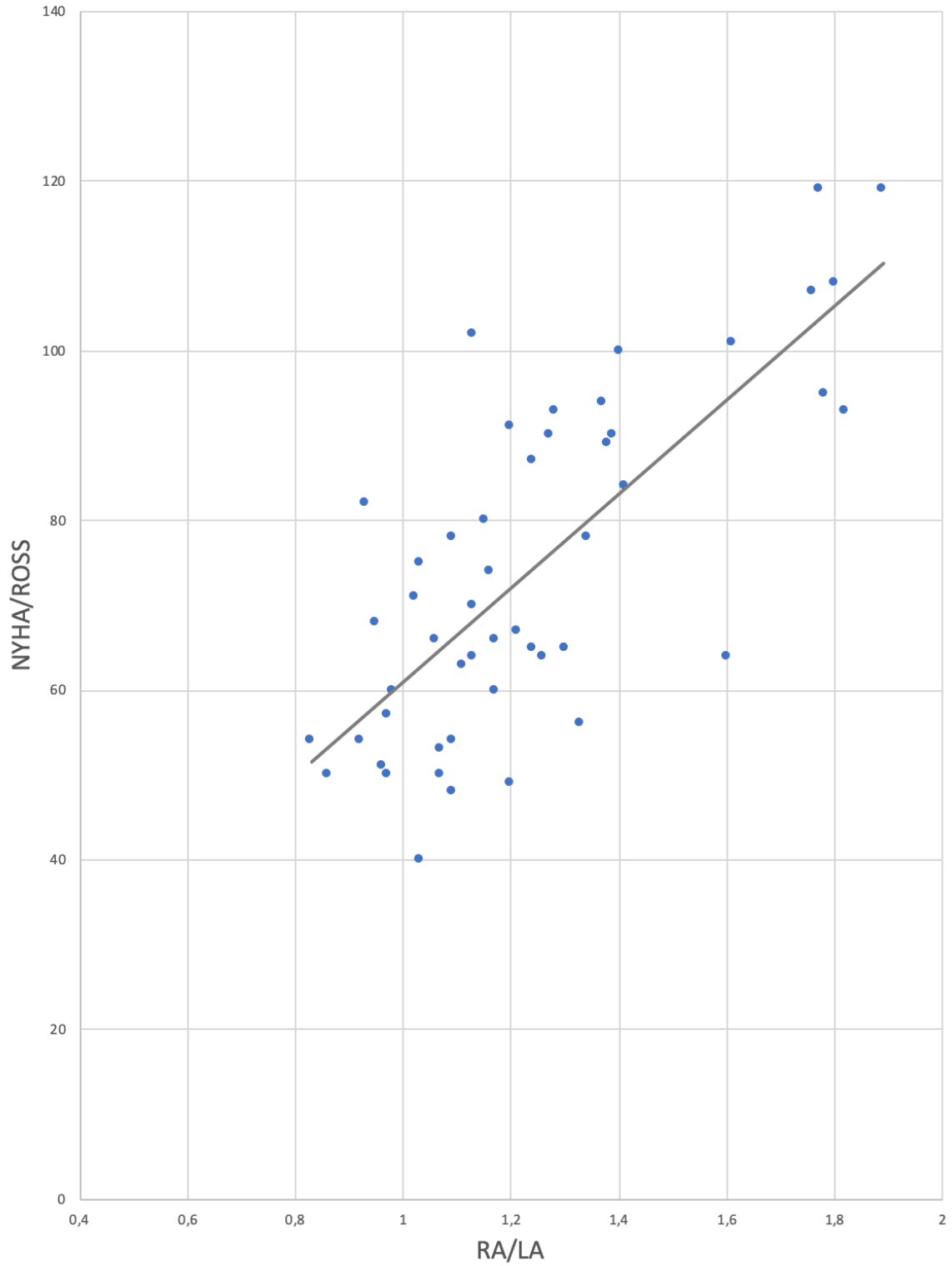
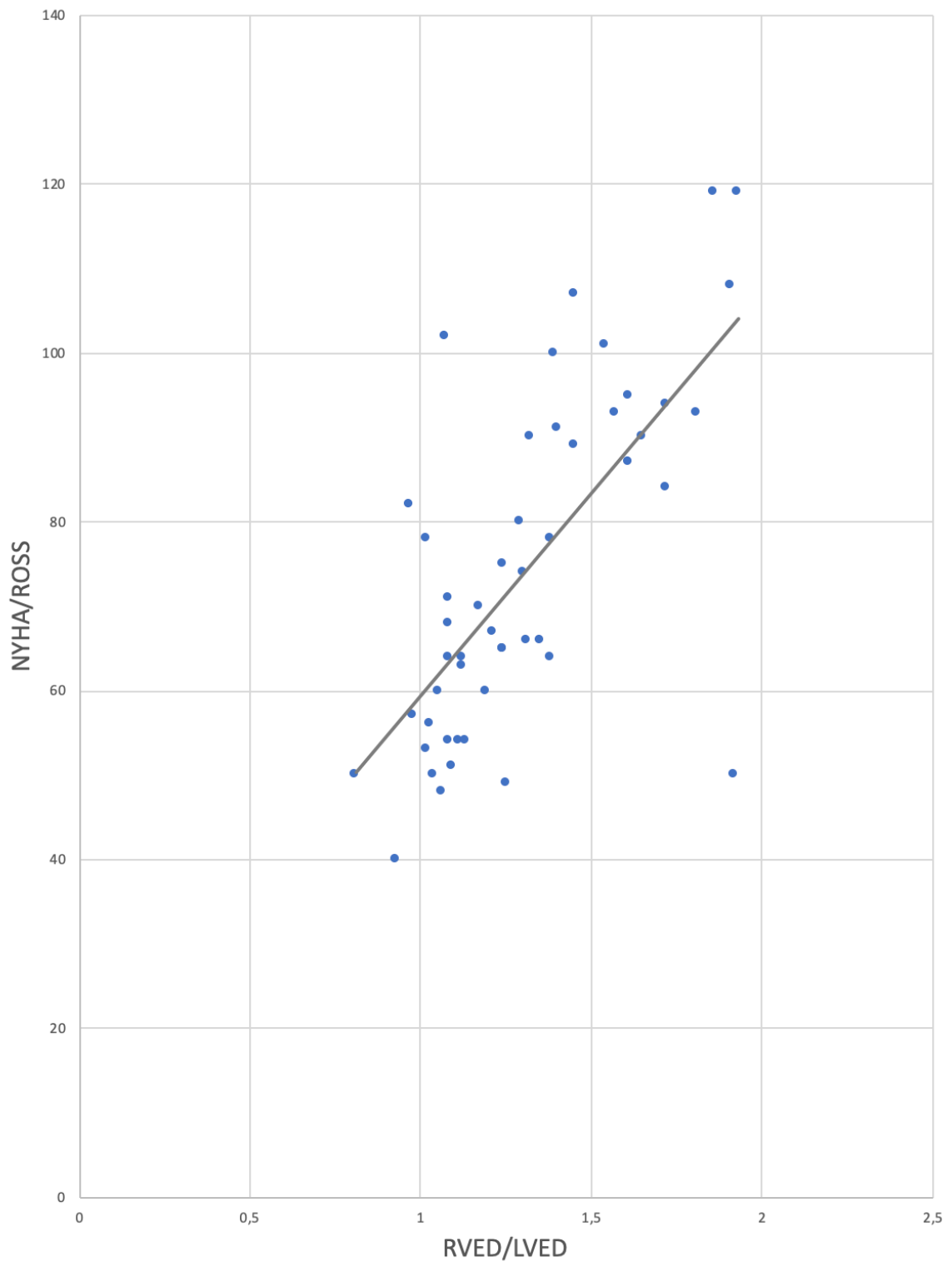


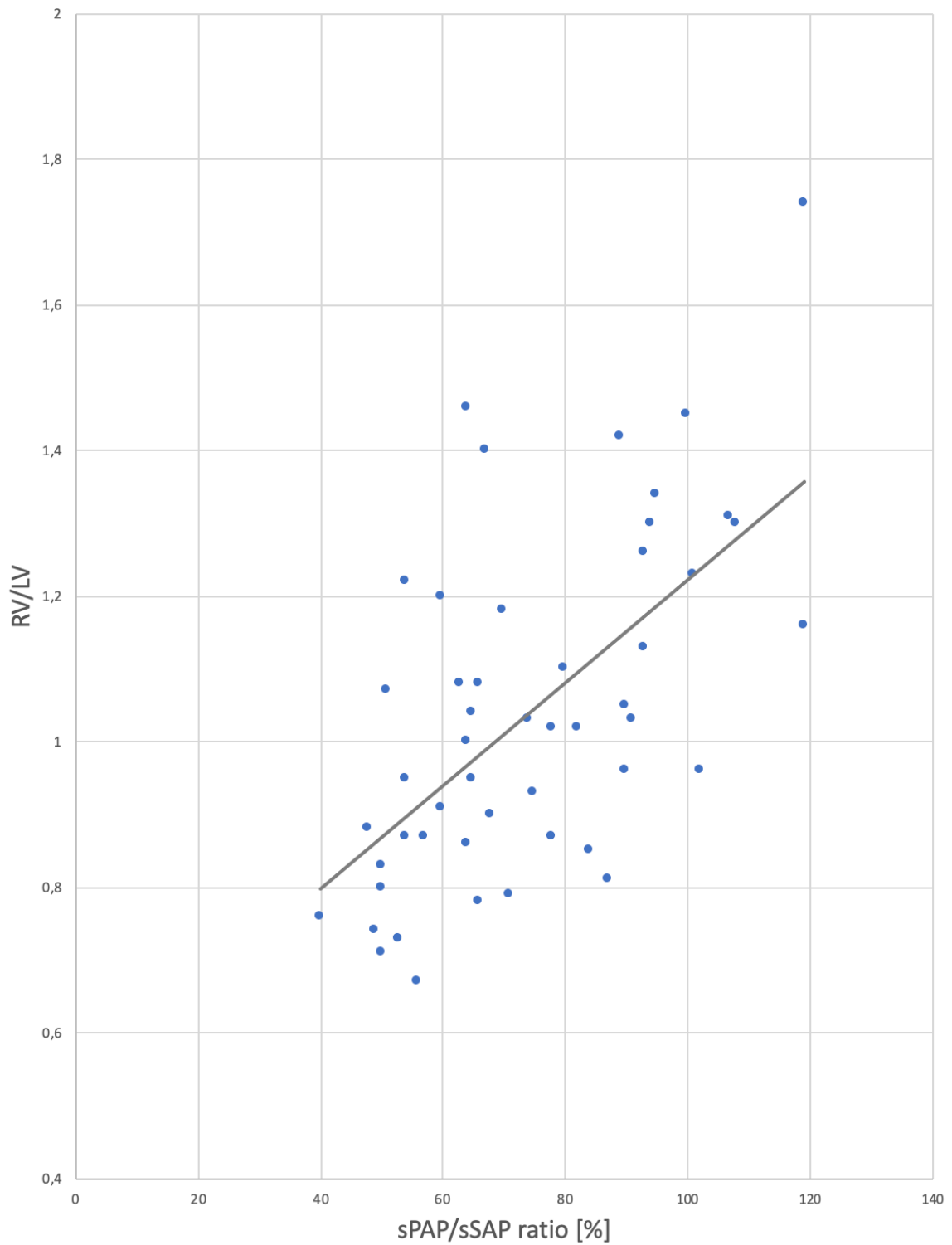
Abbildung 18: Diagramm 12 zeigt den Anstieg von der RA/LA Area Ratio bei höherem NYHA/ROSS.

Diagramm 13



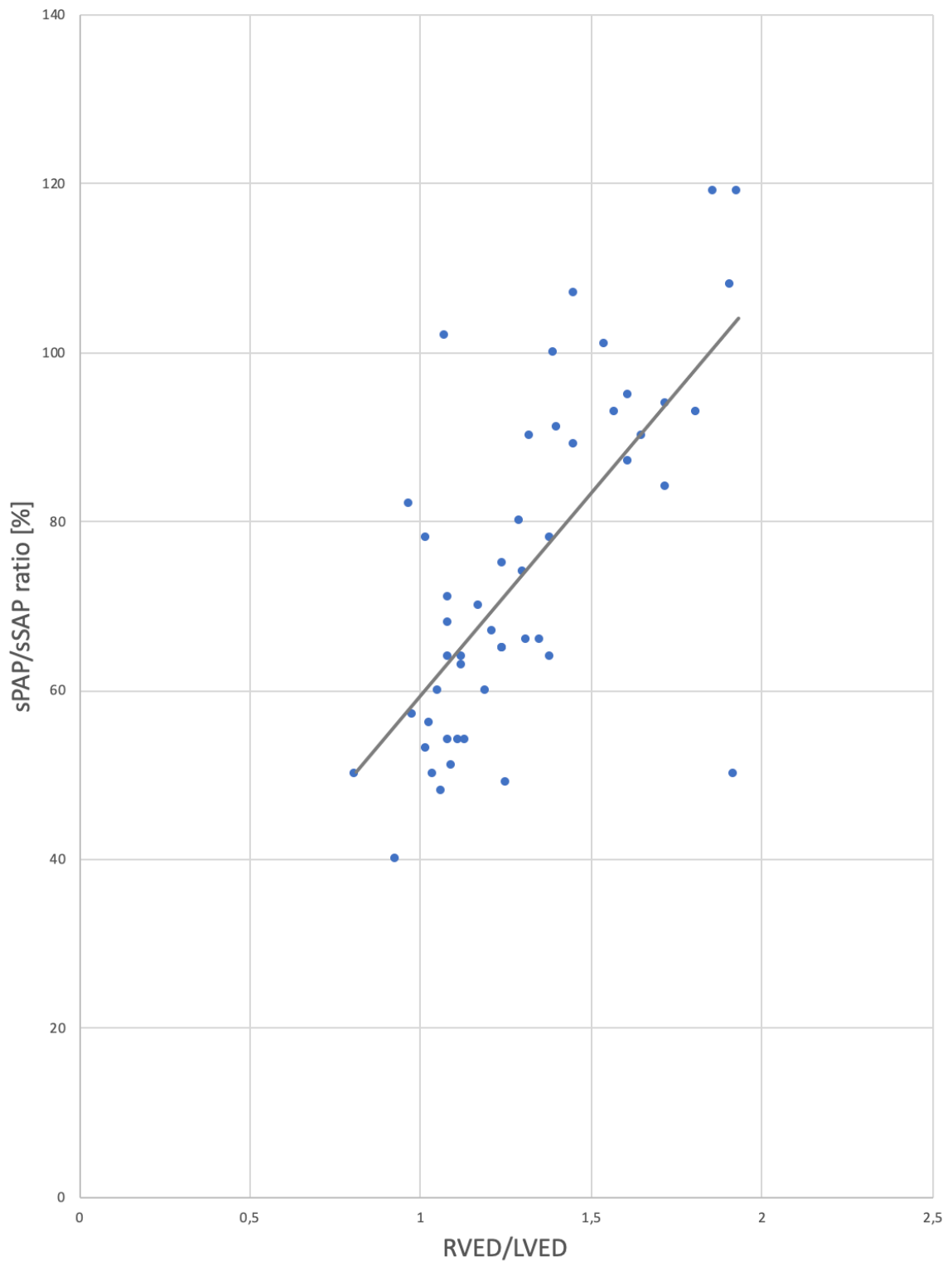
**Abbildung 19** Diagramm 13 zeigt den Anstieg von der RVED/LVED Ratio bei höherem NYHA/ROSS.

Diagramm 14



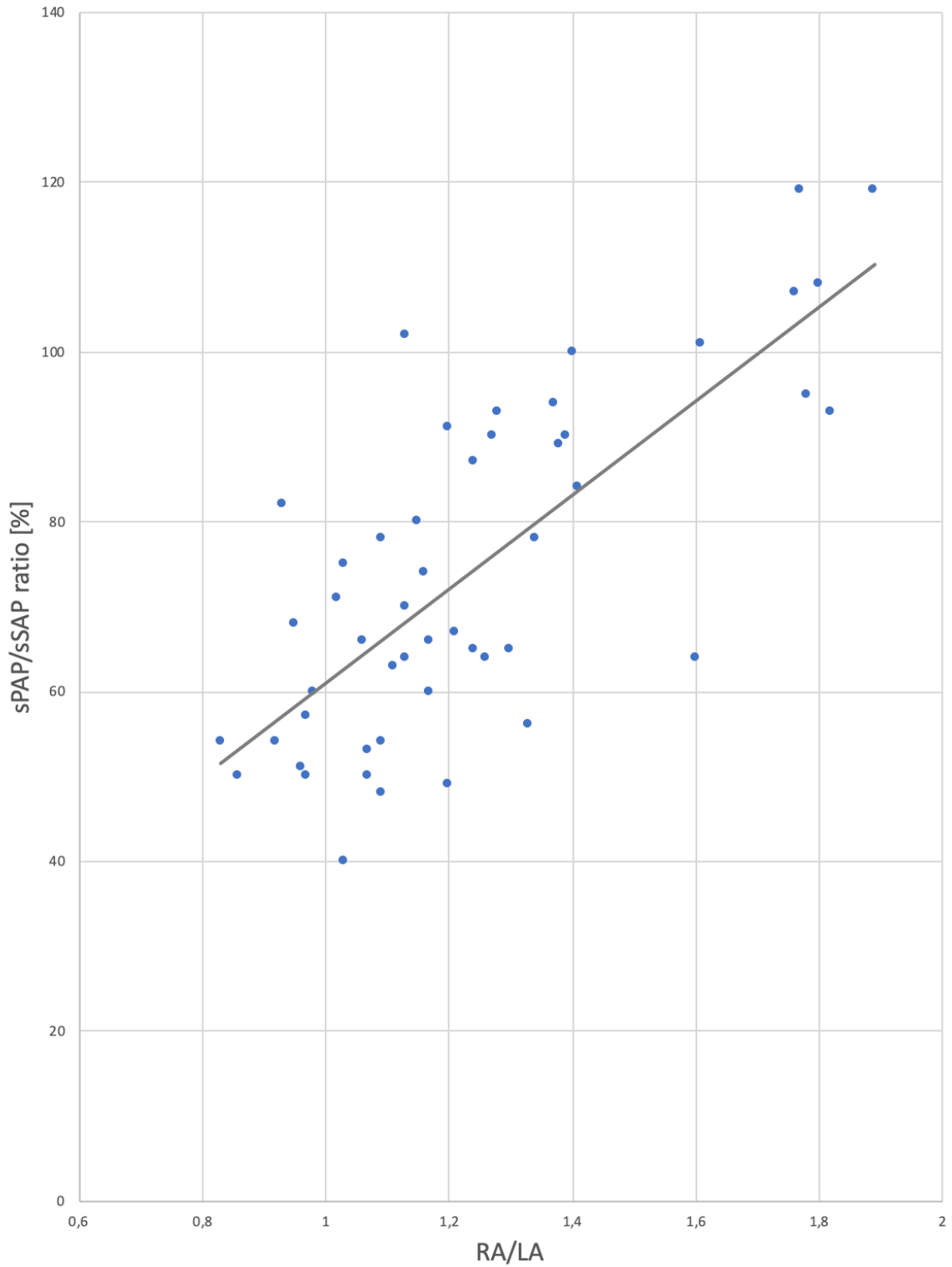
**Abbildung 20:** Diagramm 14 zeigt den Anstieg der RV/LV Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio.

Diagramm 15



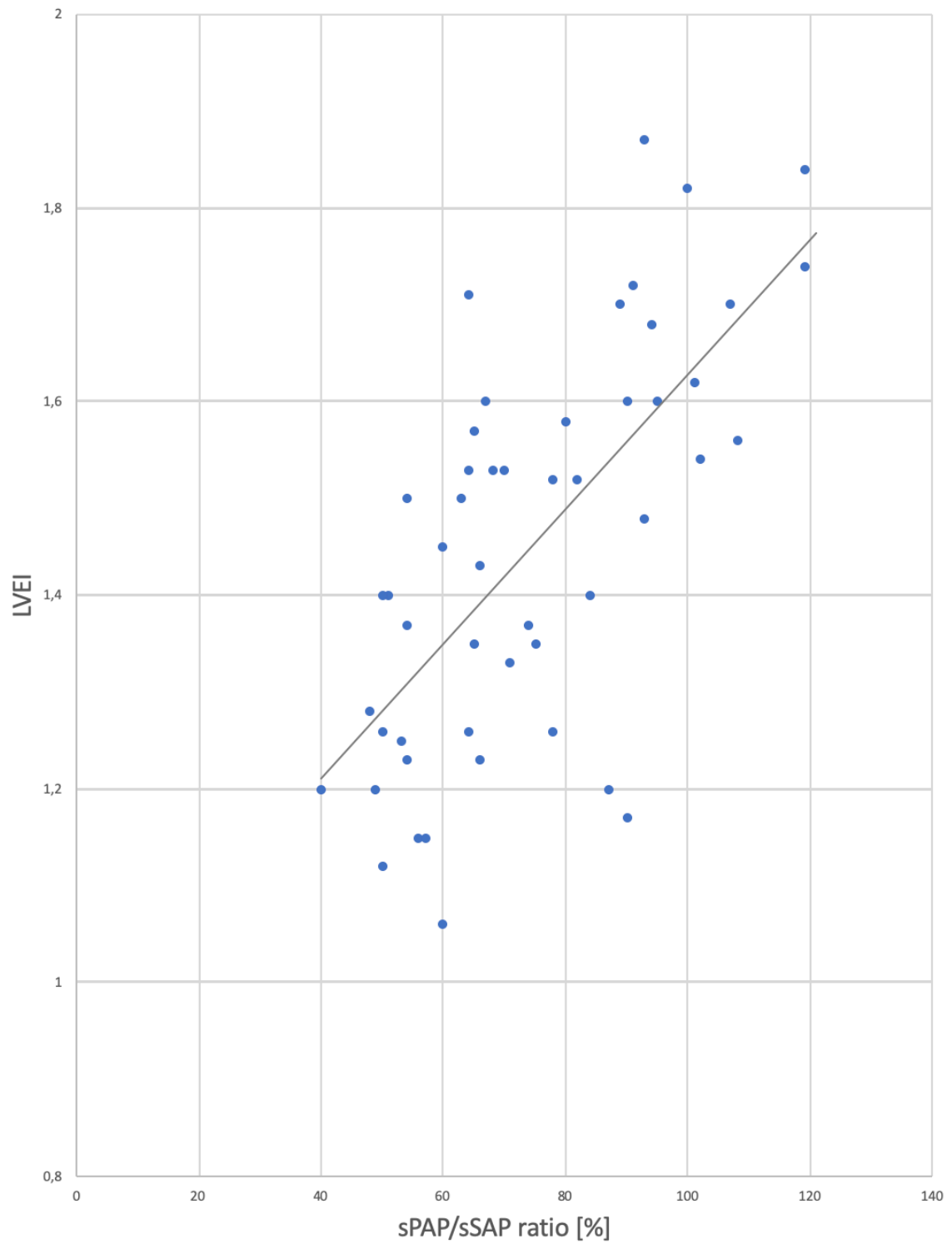
**Abbildung 21** Diagramm 15 zeigt den Anstieg der RVED/LVED Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio.

Diagramm 16



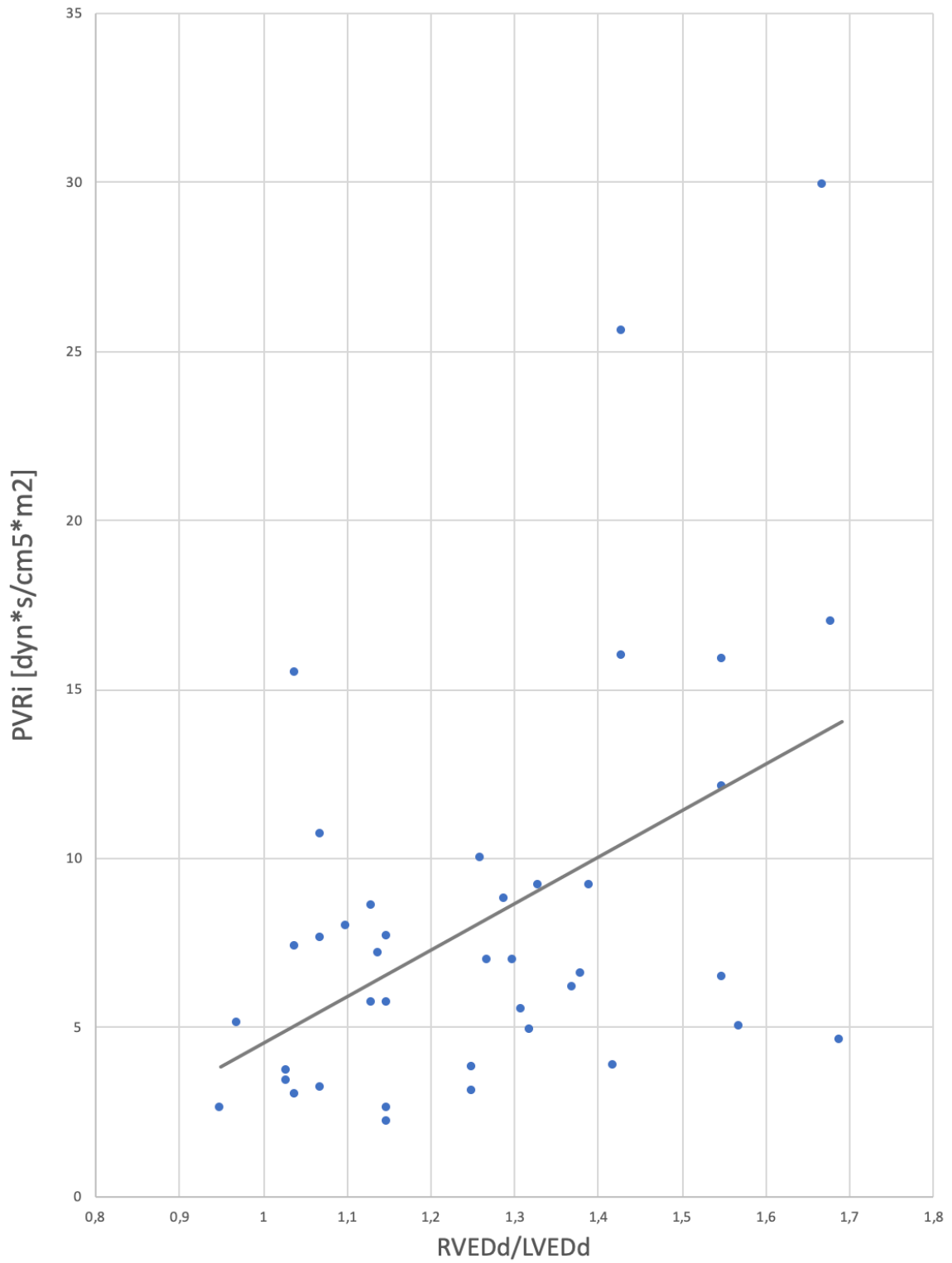
**Abbildung 22** Diagramm 16 zeigt den Anstieg der RA/LA Ratio bei steigender sPAP/sSAP Ratio.

Diagramm 17



**Abbildung 23** Diagramm 17 zeigt den Anstieg des LVEI bei steigender sPAP/sSAP Ratio.

Diagramm 18



**Abbildung 24** Diagramm 18 zeigt den Anstieg des PVRi bei steigender RVEDd/LVEDd Ratio.

Diagramm 19

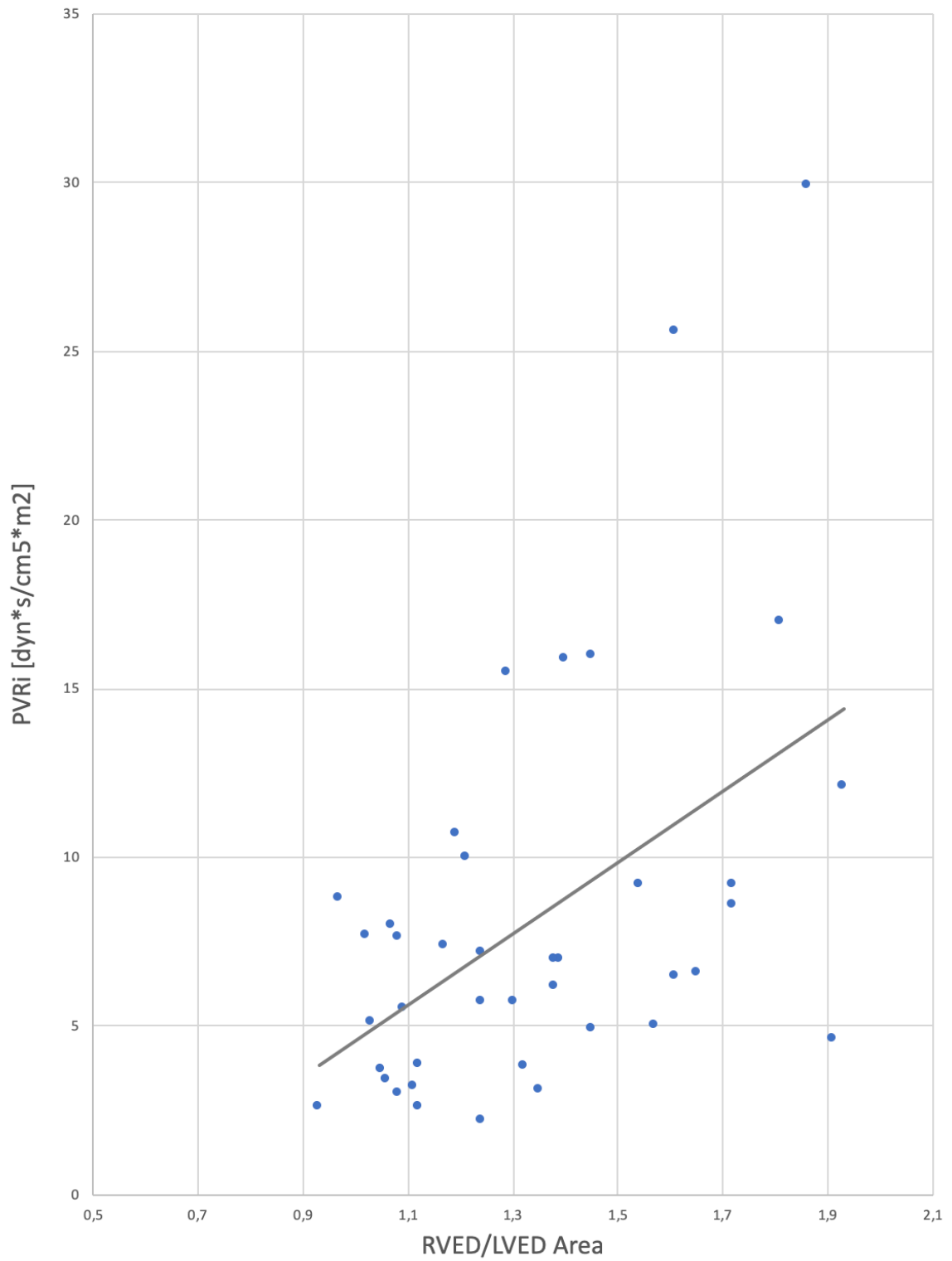


Abbildung 25 Diagramm 19 zeigt den Anstieg des PVRi bei steigender RVED/LVED Area Ratio.

Diagramm 20

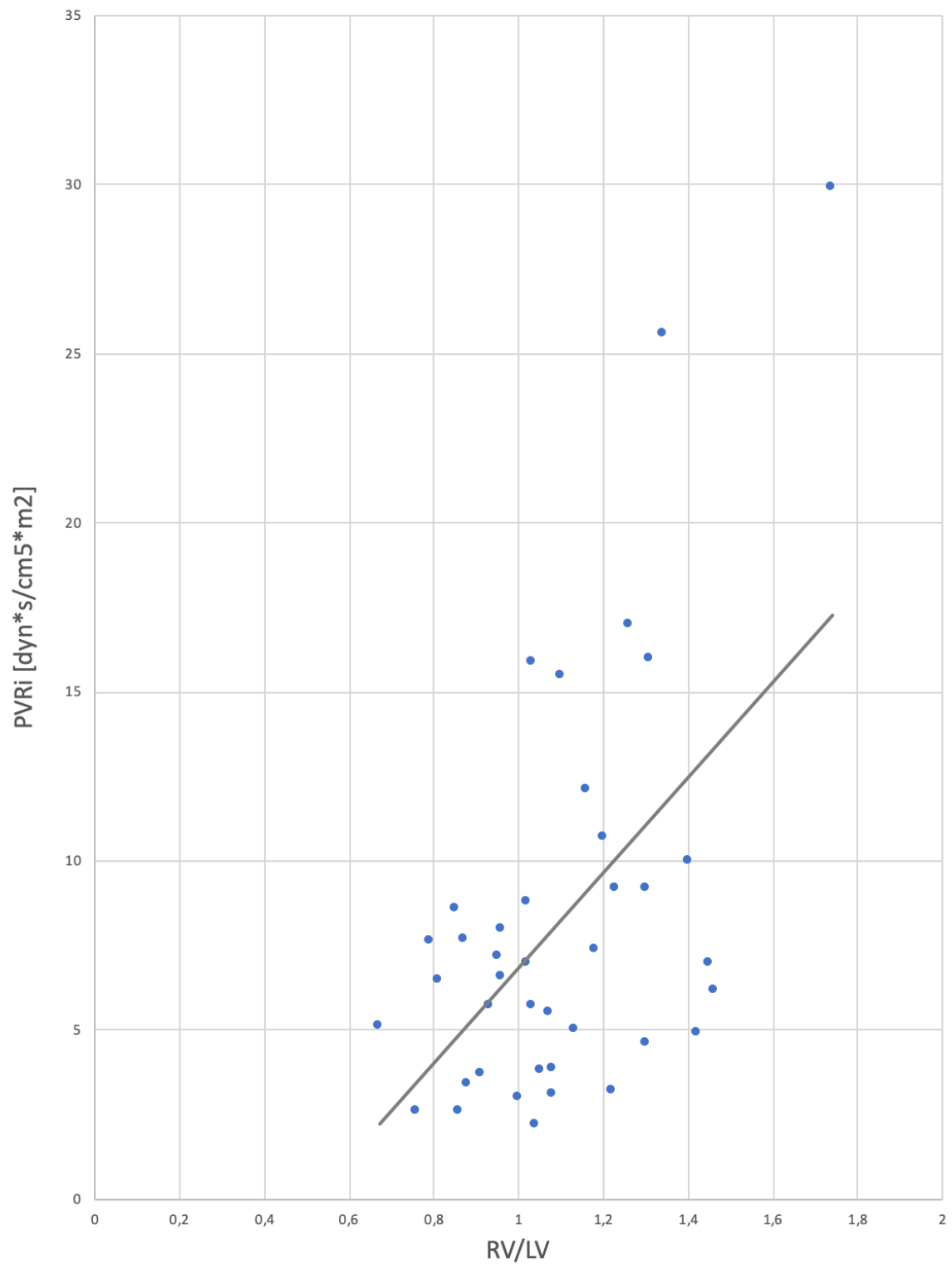


Abbildung 26 Diagramm 20 zeigt den Anstieg des PVRi bei steigender RV/LV Ratio.

Diagramm 21

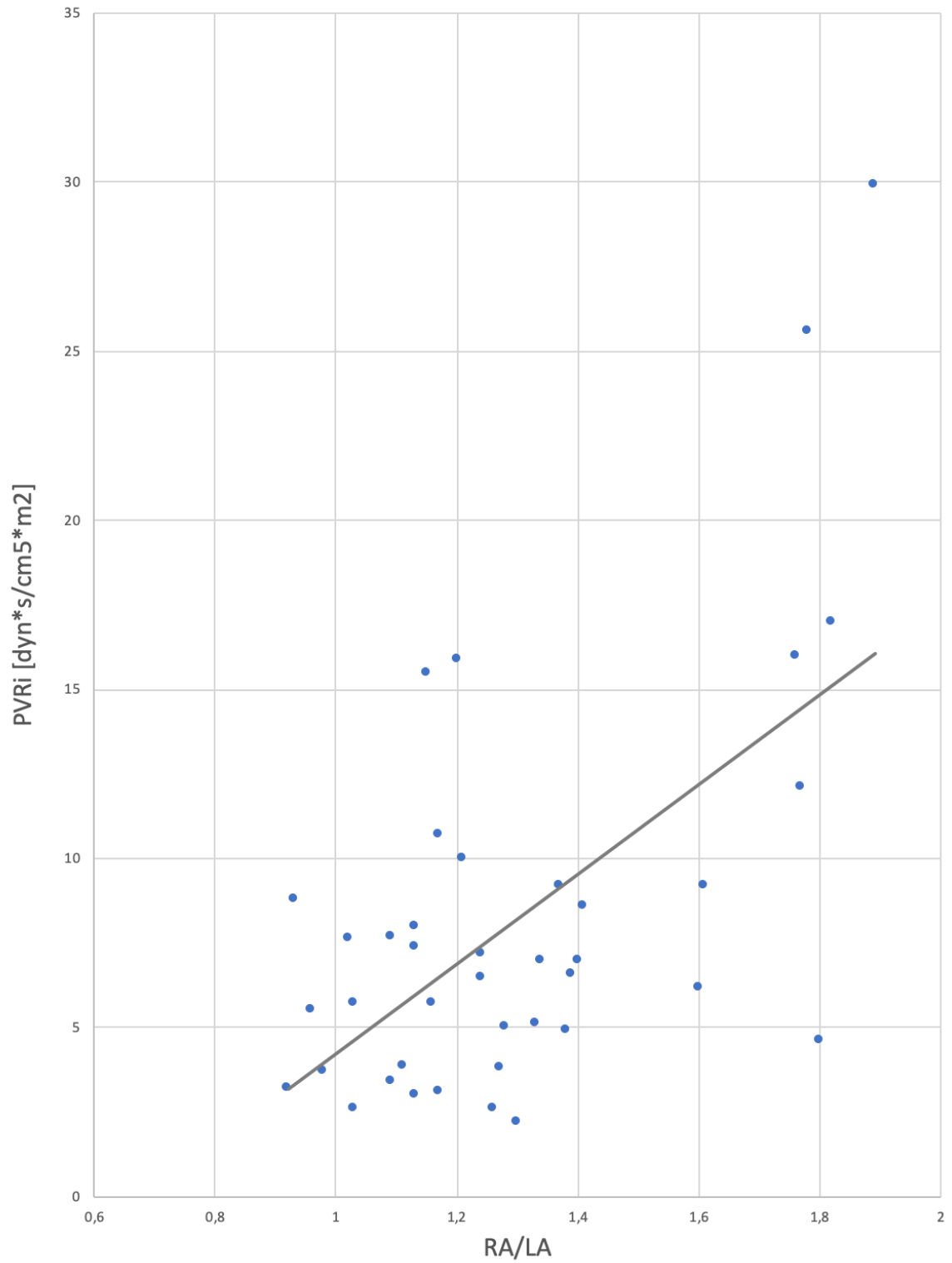


Abbildung 27 Diagramm 21 zeigt den Anstieg des PVRi bei steigender RA/LA Ratio.

## 4 Diskussion

Die Hypothese dieser Arbeit war, dass echokardiographische Dimensionswerte des linken Herzens und Ventrikel-Ventrikel Interaktionen für eine Einschätzung von Progression oder Schwere der Erkrankung bei Kindern mit PH verwendet werden könnten. Daher wurden für die Auswertung unterschiedliche Parameter wie die RV/LV Ratio oder der LVEI echokardiografisch erhoben und mit der Krankheitsschwere (NYHA Klassifikation bzw. ROSS Klassifikation), Surrogatmarkern rechtsatrialer Dilatation (NTproBNP) und prognostischen hämodynamisch evaluierten Variablen (sPAP/sSAP, PVRi) korreliert.

Aufgrund des Mangels an und der fehlenden Standardisierung von Nomogrammen für Echokardiografie bei pädiatrischen PatientInnen sind unterschiedliche Vorgaben mit großen Differenzen in Bezug auf die Normwerte entstanden, welche zu Verwirrungen bei der Diagnostik von verschiedenen Erkrankungen geführt haben (66). Eine große Herausforderung für die Diagnostik und Handhabung des PH bei Kindern stellt der Mangel an pädiatrischen Untersuchungsdaten dar (20). Es wurden bereits Fortschritte in der Erkennung des pädiatrischen PH gemacht, jedoch ist diese Erkrankung sehr komplex und weist weiterhin hohe Mortalitäts- sowie Morbiditätsraten auf (67), (68).

Da es beispielsweise keine Guidelines für die systolische Funktion bei Kindern gibt, wird meist versucht die Guidelines von Erwachsenen zu adaptieren, was jedoch schwierig ist, da die Werte unter anderem vom Alter, der Herzfrequenz und der Geometrie abhängen (69). Ein PH weist zwar Gemeinsamkeiten bei Erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen auf, kann aber weiterhin weder aufgrund der Ätiologie noch wegen den diversen unterschiedlichen Störungen gleichgesetzt werden (67).

Bisherige Studien haben sich überwiegend auf die Evaluierung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (sPAP) sowie den Funktionsparameter des rechten Herzens TAPSE zur Diagnostik und Einschätzung des PH spezialisiert (41).

2015 wurden von Cantinotti et al, Nomogramme für Flächen und Durchmesser der Herzkammern bei Kindern präsentiert (70). Die Arbeit wurde 2016 um atriale und valvuläre Dimensionen erweitert (71). 2017 wurde eine Studie publiziert, die genauer auf die subkostalen 2D Messungen des rechten Ventrikels eingeht, da dieser aufgrund seiner Formvarietät meist schwerer darzustellen ist (72). Diese Messungen stellen jedoch

Nomogramme dar, die an gesunden Kindern evaluiert wurden (70) und sind beispielsweise nicht auf PH PatientInnen bezogen, was wieder eine Datenlücke für die Abschätzung der Progression und Krankheitsschwere bei pädiatrischen PH PatientInnen darstellt.

Die ESC/ERC Richtlinien von 2015 empfehlen die Durchführung einer Echokardiografie bei jedem vermuteten PH, sie besagen jedoch auch, dass für eine Therapieeinleitung zusätzlich die Durchführung einer Herzkatheter Untersuchung benötigt wird. Das EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) hat Dokumente mit Richtlinien für die Untersuchungen des rechten Herzens zur Verfügung gestellt (73). Standardisierte TTE Richtlinien könnten eine frühe Diagnose und Behandlung beim PH ermöglichen (41).

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass mit einer Progression des PH eine Größenveränderung des linken Ventrikels einhergeht und dass bei ausgeprägtem PH auch eine Funktionseinschränkung des an sich sehr kräftigen linken Ventrikels eintreten kann. Wir konnten beispielsweise einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zunahme der RV/LV Area Ratio sowie der RA/LA Area Ratio und dem Krankheitsfortschritt darstellen. Des Weiteren zeichnete sich bei unserer Studiengruppe mit zunehmender sPAP/sSAP Ratio und zunehmendem PVRi ein Abfall der LVEF ab, was auf einen Funktionsverlust des linken Ventrikels deutet. Dies betont den hohen Stellenwert der Ventrikel-Ventrikel Interaktion in der Behandlung von pädiatrischen PH PatientInnen.

Mit einer Zunahme der sPAP/sSAP Ratio und des PVRi konnte ein Abfall des systolischen Funktionsparameters TAPSE beobachtet werden. Bisherige Arbeiten haben gezeigt, dass bei fortgeschrittenem PH mit rechtsventrikulärer systolischen Dysfunktion TAPSE abnimmt (41), (42). Die Abnahme von diesem Wert wird mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert (42).

Bei höheren NT-pro BNP Werten konnte eine gesteigerte sPAP/sSAP Ratio sowie ein zunehmender Schweregrad der Erkrankung in unserer Studiengruppe gezeigt werden. Dieser Herzinsuffizienzmarker sollte initial in der Diagnostik des PH und zur Verlaufskontrolle gemessen werden (29).

## **4.1 Limitationen**

Diese Studie wurde retrospektiv durchgeführt, was von Natur aus Einschränkungen mit sich bringt. Um eine hohe Validität der Ergebnisse zu gewährleisten, muss eine große Studienpopulation vorliegen, die wir mit 50 Patientinnen nicht stellen können. Des Weiteren könnte die Variabilität der Ätiologien (kongenitale Herzerkrankungen, bronchopulmonale Dysplasie, idiopathischer PH) des PH bei unseren PatientInnen zu einer Fehlinterpretation führen.

Zusätzlich sei anzumerken, dass alle unsere PatientInnen sich bereits unter gezielter Therapie befunden haben und die sinkende LVEF auf ein mehr fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung hindeutet, da die LVEF zuerst durch die relative Größenminderung des linken Ventrikels zunimmt.

## **4.2 Konklusion**

Wir konnten anhand unserer Studiengruppe zeigen, dass echokardiographische Dimensionswerte des linken Herzens und Ventrikel-Ventrikel Interaktionen zur Einschätzung von Progression oder Schwere der Erkrankung bei Kindern mit PH verwendet werden könnten.

Da in diesem Bereich noch sehr wenige Studien vorliegen, müssten weiterführende und zusätzliche Forschungsarbeiten durchgeführt werden, um eine hohe Validität sowie standardisierte Nomogramme für die Etablierung dieser nicht-invasiven und einfachen Methode in der Diagnostik des pädiatrischen Pulmonalem Hypertonus gewährleisten zu können.

Diese Diplomarbeit könnte Inputs zur alltäglichen klinischen Umsetzung geben.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Auflage. De Gruyter; 2012.
- (2) Thériault-Lauzier P, Andalib A, Martucci G, Mylotte D, Cecere R, Lange R et al. Fluoroscopic Anatomy of Left-Sided Heart Structures for Transcatheter Interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014 Sep; 7(9), 947–957.
- (3) Schünke M, Schulte E, Schumacher U. et al. Prometheus. LernAtlas der Anatomie. 2. Auflage. Thieme; 2009.
- (4) Pinsky M. R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Critical Care*. 2016 Sep 10; 20(1).
- (5) Anderson R. H., Spicer D. E., Brown N. A., & Mohun T. J. The Development of Septation in the Four-Chambered Heart. *The Anatomical Record*. 2014; 297(8), 1414–1429.
- (6) Song Z., & Borazjani I. The Role of Shape and Heart-rate on the Performance of the Left Ventricle. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2015, Nov.
- (7) Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas Anatomie. 2 Innere Organe. 12. Auflage. Thieme; 2018.
- (8) Aumüller G, Aust G. et al. Anatomie. Duale Reihe. 2. Auflage. Thieme; 2010.
- (9) Weibel E. R. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013; 305(6), L405–L408.
- (10) Gortner L, Meyer S. Pädiatrie. Duale Reihe. 5. Auflage. Thieme; 2018.
- (11) Finnemore A, & Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015; 20(4), 210–216.
- (12) Buchanan J W. Patent Ductus Arteriosus Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2001 May; 3(1), 7–16.
- (13) Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 8. Auflage. Thieme; 2012.
- (14) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. et al. Physiologie. Duale Reihe. 3. Auflage. Thieme; 2016.
- (15) Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7. Auflage. Thieme; 2014.
- (16) Verhoeff K, & Mitchell J R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*. 2017; 41(3), 348–353.

- (17) Merkus D, de Beer V J, Houweling B, & Duncker D. Control of pulmonary vascular tone during exercise in health and pulmonary hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 119(3), 242–263.
- (18) Oczenski W. *Atmen – Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 8. Auflage. Thieme; 2008.
- (19) Verhoeff K, & Mitchell J R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*. 2017 Apr 27; 41(3), 348–353.
- (20) Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 May 23; 69(20), 2551–2569.
- (21) Foshat M, & Boroumand N. The Evolving Classification of Pulmonary Hypertension. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017; 141(5), 696–703.
- (22) Rajagopal H, Karnik R, & Sahulee R. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatrics in Review*. 2016 Mar; 37(3), 129–131.
- (23) Kula S, & Pektas A. A review of pediatric pulmonary hypertension with new guidelines. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017 Apr 18; 47, 375–380.
- (24) Haas N A, Kleideiter U: *Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. 2. Auflage Thieme; 2018.
- (25) Ivy D D, Abman S. H, Barst R , Berger R M F, Bonnet D, Fleming T R et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(25), D117–D126.
- (26) Tay E L W. Managing the Eisenmenger syndrome: a call to arms. *Heart*. 2017 Oct 23; 104(9), 714–716.
- (27) Dadlani G H, Sosa P, Cobb H, & Akshatha A. Pediatric pulmonary hypertension. *Current Opinion in Cardiology*. 2016 Jan; 31(1), 78–87.
- (28) Fuloria M, & Aschner J L. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22(4), 220–226.
- (29) Abman S H. New guidelines for managing pulmonary hypertension. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016; 28(5), 597–606.
- (30) Rosenzweig E B, Feinstein J A, Humpl T, & Ivy D D. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2009; 27(1-2), 7–11.
- (31) Krasemann T. Complications of cardiac catheterisation in children. *Heart*. 2015 Jun 22. 101(12), 915–915.
- (32) Boyer D, Pittman J E, Dy F J, Arunachalam A, Dweik R A, Abman S H et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016 Mar 15; 13(6), 967–969.

- (33) Chan K, Ioannidis S, Coghlan J G, Hall M, & Schreiber B E. Pulmonary Arterial Hypertension With Abnormal V/Q Single-Photon Emission Computed Tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017 Jul 7.
- (34) Feigenbaum H. Role of M-mode Technique in Today's Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010 Mar; 23(3), 240–257.
- (35) Beigel R, Cercek B, Arsanjani R, & Siegel R J. Echocardiography in the use of noninvasive hemodynamic monitoring. *Journal of Critical Care*. 2014; 29(1), 184.e1–184.e8.
- (36) Pulmonary Hypertension in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 196(8), P15–P16.
- (37) Sorantin E, & Heinzl B. What every radiologist should know about paediatric echocardiography. *European Journal of Radiology*. 2014 May 18; 83(9), 1519–1528.
- (38) Jone PN, Ivy DD. Comprehensive Noninvasive Evaluation of Right Ventricle-Pulmonary Circulation Axis in Pediatric Patients with Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med. Review*. 2019 Feb 9; 21(1):6.
- (39) Dhawan I, Makhija N, Choudhury M, & Choudhury A. Modified Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion for Assessment of Right Ventricular Systolic Function. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019 Jan; 27(1), 24.
- (40) Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G et al. Systolic Right Ventricular Function in Children and Young Adults with Pulmonary Artery Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease and Tetralogy of Fallot: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) and Magnetic Resonance Imaging Data. *Congenital Heart Disease*. 2012; 7(3), 250–258.
- (41) Koestenberger, M., Apitz, C., Abdul-Khaliq, H., & Hansmann, G. 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(Suppl 2), ii14–ii22.
- (42) Forfia P R, Fisher M R, Mathai S C, Houston-Harris T, Hennes A R, Borlaug B A et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006 Aug 3; 174(9), 1034–1041.
- (43) Koestenberger M, Hansmann G, Apitz C, Latus H, & Lammers A. Diagnostics in Children and Adolescents with Suspected or Confirmed Pulmonary Hypertension. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017; 23, 3–15.
- (44) Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Jan; 26(1), 1–14.

- (45) Ploegstra M J, Roofthoofthoof M T R, Douwes J M, Bartelds B, Elzenga N J, van de Weerd D et al. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Early Study on Assessing Disease Severity and Predicting Outcome. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 8(1), e000878–e000878.
- (46) D'Alto M, Bossone E, Opatowsky A. R, Ghio S, Rudski L G, & Naeije R. Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2018 Apr 5; 263, 177–183.
- (47) Ferrara F, Zhou X, Gargani L, Wierzbowska-Drabik K, Vriza O, Fadel B M et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Current Cardiology Reports*. 2019 Mar 4; 21(4).
- (48) Friedberg M K. Imaging Right-Left Ventricular Interactions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018 May; 11(5), 755–771.
- (49) Penny D J, & Redington A N. Function of the Left and Right Ventricles and the Interactions Between Them. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016 Aug; 17, S112–S118.
- (50) Jone P N, Hinzman J, Wagner B D, Ivy D D, & Younoszai A. Right Ventricular to Left Ventricular Diameter Ratio at End-Systole in Evaluating Outcomes in Children with Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; 27(2), 172–178.
- (51) Iacob D, Butnariu A, Leucuța D C, Samașca G, Deleanu D, & Lupan I. Evaluation of NT-proBNP in children with heart failure younger than 3 years old. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017; 55(2), 69–74.
- (52) Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger G A. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003 Dec 12; A3314 - A3321.
- (53) Janda S, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2010; p 58, ISSN 1471-2466.
- (54) Saenger A K, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordonez-Llanos J, Jaffe A S, Goetze J P, & Apple F S. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. *Clinical Chemistry*. 2016; 63(1), 351–358.
- (55) Amdani S M, Mian M U M, Thomas R L, & Ross R D. NT-pro BNP-A marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension. *Congenital Heart Disease*. 2018; 13(4), 499–505.
- (56) Ten Kate C A, Tibboel D & Kraemer U S. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2015 Aug 23; 174(10), 1267–1275.

- (57) Miller-Davis C, Marden S, & Leidy N K. The New York Heart Association Classes and functional status: What are we really measuring? *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2006; 35(4), 217–224.
- (58) Bennett J A, Riegel B, Bittner V & Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2002 Jul/Aug; 31(4), 262–270.
- (59) Williams B A, Doddamani S, Troup M A, Mowery A L, Kline C M, Geringer J A, & Faillace R T. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2017; 46(4), 293–299.
- (60) Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, & Brooksby I. Patients' Self-Assessed Functional Status in Heart Failure by New York Heart Association Class: A Prognostic Predictor of Hospitalizations, Quality of Life and Death. *Journal of Cardiac Failure*. 2010 Feb 2; 16(2), 150–156.
- (61) Hinton R B, & Ware S M. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation Research*. 2017 Mar; 120(6), 978–994.
- (62) Ross R D, Bollinger R O, & Pinsky W W. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatric Cardiology*. 1992; 13(2), 72–75.
- (63) Ross R D. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatric Cardiology*. 2012 Apr 5; 33(8), 1295–1300.
- (64) L  er S, Mir T S, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *American Heart Journal*. 2002 May; 143(5), 916–922.
- (65) Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A, & Werdan K. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *European Journal of Pharmacology*. 1997; 330(1), 79–86.
- (66) Cantinotti M, Kutty S, Franchi E, Paterni M, Scalese M, Iervasi G, & Koestenberger M. Pediatric echocardiographic nomograms: What has been done and what still needs to be done. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017; 27(5), 336–349.
- (67) Hopper R K, Abman S H, & Ivy D D. Persistent Challenges in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2016 Jul; 150(1), 226–236.
- (68) Hansmann G. Interdisciplinary Networks for the Treatment of Childhood Pulmonary Vascular Disease: What Pulmonary Hypertension Doctors Can Learn from Pediatric Oncologists. *Pulmonary Circulation*. 2013 Dec; 3(4), 792–801.
- (69) Mawad W, & Friedberg M K. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children. *Current Opinion in Cardiology*. 2017 Jan; 32(1), 93–100.

(70) Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V et al. Echocardiographic Nomograms for Chamber Diameters and Areas in Caucasian Children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014 Dec; 27(12), 1279–1292.e2.

(71) Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I et al. Nomograms for two-dimensional echocardiography derived valvular and arterial dimensions in Caucasian children. *Journal of Cardiology*. 2016; 69(1), 208–215.

(72) Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Franchi E, Corana G, Assanta N et al. Nomograms for echocardiographic right ventricular sub-costal view dimensions in healthy Caucasian children: A new approach to measure the right ventricle. *Journal of Cardiology*. 2017; 71(2), 181–186.

(73) Galiè N, Humbert M, Vachiery J L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2015 Aug 29; 37(1), 67–119.