

Diplomarbeit

**Bewertung eines möglichen
Lungenhochdrucks mittels moderner
Herzultraschallmethoden bei Kindern und
Jugendlichen**

eingereicht von

Katharina Sabine Großschädl

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

Univ. Prof. Dr. Martin Köstenberger

Graz, am 15.10.2020

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 15.10.2020

Katharina Großschädl eh

Danksagungen

Ich freue nun diese Worte schreiben zu können und blicke gespannt in die Zukunft.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Martin Köstenberger für seine Unterstützung während des gesamten Prozesses dieser Arbeit, seiner immerwährenden Erreichbarkeit und Zuverlässigkeit und dem Teilen seiner Expertise im Bereich der Pulmonalen Hypertonie mit mir.

Zudem danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir nicht nur beim Verfassen dieser Arbeit, sondern das ganze Studium hindurch stets zur Seite standen, für ihren Zuspruch und ihre Motivation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Herz-Kreislauf-System	3
2.1.1 Aufbau und Anatomie des Herzes	3
2.1.2 Funktion/ Physiologie	8
2.1.3 Fetalen Kreislauf.....	14
2.2 Pulmonale Hypertonie und pulmonalhypertone Gefäßerkrankung in der Pädiatrie.....	16
2.2.1 Klassifikation/ Einteilung	18
2.2.2 Diagnostik	21
2.2.3 Therapieansätze	25
2.3 Transthorakale Echokardiographie	31
2.3.1 Technische Grundlagen.....	31
2.3.2 Schnitte.....	35
3 Material und Methoden.....	39
4 Hauptteil-Ergebnisse	40
4.1 Echokardiographische Variablen der internationalen Multicenter-Studie	40
4.1.1 Berechnung des pulmonalarteriellen Drucks	41
4.1.2 Pulmonal Arterielle Akzelerationszeit (PAAT)	44

4.1.3	Geschwindigkeits-Zeit-Integral des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT VTI) und Verhältnis zwischen Trikuspidalinsuffizienzgeschwindigkeit und RVOT VTI	46
4.1.4	Rechtsventrikuläre systolische Funktion	48
4.1.5	Gewebedoppler Geschwindigkeiten (Tissue Doppler Velocities; TDV) 52	
4.1.6	Rechtsventrikuläre diastolische Funktion	54
4.1.7	Verhältnis von Systolischer zu Diastolischer Dauer des Blutflusses (S/D duration ratio).....	55
4.1.8	Rechtsventrikuläre zu Linksventrikuläre Interaktionen	56
5	Resümee.....	58
6	Literaturverzeichnis	60

Glossar und Abkürzungen

AVT	Acute vasodilator testing; Gefäßreagibilitätstestung
CCB	Kalziumkanalblocker
CHD	<i>congenital heart disease; angeborene Herzfehler</i>
CT	<i>Computer Tomographie</i>
cw	<i>continuous wave</i>
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
EI	<i>Eccentricity Index</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPPVDN	European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network
FAC	Fractional Area Change
FDA	amerikanischen Food and Drug Administration
Frq	<i>Herzfrequenz</i>
HZV	<i>Herzeitvolumen</i>
IPH	<i>idiopathische pulmonale Hypertonie</i>
LV	<i>linker Ventrikel; linksventrikulär</i>
mmHg	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mPAP	<i>mittlerer pulmonalarterieller Druck</i>
MRT	<i>Magnetresonanz Tomographie</i>
PAAT	<i>Pulmonalarterielle Azzerlerationszeit</i>
PAH	<i>pulmonalarterielle Hypertonie</i>
PH	<i>pulmonale Hypertonie</i>
PHVD	<i>pulmonal hypertensive Gefäßerkrankung</i>
PPH	<i>pädiatrische pulmonale Hypertonie</i>
PPHN	<i>persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen</i>
PR	<i>Pulmonal Regurgitation; Pulmonalinsuffizienz</i>
PVD	<i>pulmonal vaskuläre Erkrankung</i>
PVR	<i>pulmonalvaskulärer Widerstand</i>
pw	<i>Pulsed wave</i>
RVET	rechtsventrikuläre Ejektionszeit
RVOT	<i>rechtsventrikulärer Ausflusstrakt</i>
RVSP	<i>rechtsventrikuläre Druck</i>

sPAP	<i>systolischer pulmonalerarterieller Druck</i>
SV	<i>Schlagvolumen</i>
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging; Gewebedoppler</i>
TDV	<i>tissue doppler velocity; Gewebedopplergeschwindigkeit</i>
TPR	<i>Totaler peripherer Widerstand</i>
TR	<i>Tricuspid Regurgitation/ Trikuspidalinsuffizienz</i>
TTE	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>
VSD	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
VTI	<i>Geschwindigkeits-Zeit-Integral</i>
WHO FC	<i>Funktionsklasse der World Health Organisation</i>
WSPH	<i>World Symposium on Pulmonary Hypertension</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktuellste klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertension, Nizza 2018 (25).....	20
Abbildung 2: Klinische Klassifikation der PHVD; Panama 2011 (24).....	21
Abbildung 3: Risikodeterminanten (3)	28
Abbildung 4: Diagnosealgorithmus; Hansmann, Koestenberger (3).....	29
Abbildung 5: Gewebedopplergeschwindigkeiten; Lammers (37).....	34
Abbildung 6: Links parasternal lange Achse (28)	36
Abbildung 7 Links parasternal kurze Achse (28)	36
Abbildung 8 TR-Spitzen­geschwindigkeit für sPAP; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	43
Abbildung 9 PR Geschwindigkeiten für mPAP und dPAP Berechnung; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	44
Abbildung 10 PAAT; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	45
Abbildung 11 Referenzwerte für die PAAT in Abhängigkeit von der Herzrate (HR) (42).....	46
Abbildung 12 RVOT VTI; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	47
Abbildung 13: TAPSE (8)	49
Abbildung 14 Strain RV laterale Wand; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	51
Abbildung 15 Strain Rate RV laterale Wand; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	51
Abbildung 16: RV Fractional Area Change (7)	52
Abbildung 17: RV Tissue Doppler Velocities;; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	54
Abbildung 18 S/D Duration Ratio; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	56
Abbildung 19 RV/LV Diameter Ratio und Eccentricity Index; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Definitionen der PH und PHVD in der Pädiatrie modifiziert nach
Hansmann et al (3).; Daten von Simonneau et al. (21) und Cerro et al. (20) 17

Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene Erkrankung, die in jedem Lebensalter auftreten kann. Sie geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und ist durch einen konstant erhöhten Druck im Lungenkreislauf gekennzeichnet. (1, 2) Dieser führt im Krankheitsverlauf zu einer Druckbelastung des rechten Herzens und im Weiteren zu Vergrößerung des rechten Ventrikels, einer Rechtsherzinsuffizienz und bis hin zum Versterben der PatientInnen. (3)

Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer PH ist die Durchführung einer Herzkatheter-Untersuchung, jedoch birgt diese gerade in der pädiatrischen Population nicht gerade geringe Risiken. (3–5) Aus diesem Grund sind nicht-invasive Untersuchungsmethoden in dieser PatientInnengruppe besonders gefragt. (4, 6)

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Diagnosestellung einer PH. (7, 8) Sie wird im Prinzip bei jeder initialen und Verlaufsuntersuchung einer diagnostizierten bzw. suspeziierten PH durchgeführt und zeigt durch Zugänglichkeit, Anwendbarkeit und Kostengünstigkeit erhebliche Vorteile. (9, 8, 4)

Diese Arbeit evaluiert und bespricht die Relevanz der einzelnen Variablen der echokardiographischen Untersuchung und ihre Anwendung in standardisierten Protokollen in der pädiatrischen PH mittels Literaturrecherche. Dies geschieht im Hintergrund einer derzeit laufenden internationalen Multicenter Studie, an der die Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mitarbeitet. Ziel dieser Studie ist die Erstellung eines echokardiographischen Scores zur Risikoeinschätzung von Kindern mit PH.

Etablierte und moderne echokardiographische Parameter können Aufschluss über den Schweregrad der PH geben und korrelieren gut mit invasiv gemessenen hämodynamischen Werten. (7, 8, 10, 11) Zu den derzeit empfohlenen Parametern einer multidimensionalen echokardiographischen Untersuchung in der pädiatrischen Praxis zählen mitunter: die Berechnung der pulmonalarteriellen Drücke mittels Dopplerechokardiographie, Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Geschwindigkeits-Zeit-Integral des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT VTI), Verhältnis von Systolischer zu Diastolischer Dauer des Blutflusses (S/D duration ratio), rechtsventrikulärer strain und strain rate; Gewebedoppleruntersuchungen, linksventrikulärer zu

rechtsventrikulärer Durchmesser-Ratio (LV/RV diameter ratio), pulmonalarterielle Akzelerationszeit (PAAT) und weitere. (3, 8)

Da das Verlassen auf einzelne echokardiographische Variablen zu Fehleinschätzungen führen kann und das diagnostische Potenzial der TTE schmälern würde, sollte immer eine Zusammenschau aus allen empfohlenen Parametern in eben solchen Untersuchungsprotokollen für Diagnostik und Follow-Up angewendet werden. (8, 12, 13)

Die Parameter können sich hinsichtlich ihrer Referenzwerte und Aussagekraft zwischen Erwachsenen und Kinder aufgrund von Unterschieden in Pathophysiologie, Größe und Alter stark unterscheiden. (8) Daher ist es notwendig eigene Referenzwerte und spezielle Untersuchungsprotokolle für Kinder zu verwenden. (8) Bisher basieren die meisten Empfehlungen für pädiatrische PatientInnen mit PH jedoch vor allem auf kontrollierten Studien mit erwachsenen Erkrankten, den Empfehlungen von pädiatrischen ExpertInnen und wenigen pädiatrischen Studien und Registern. (3, 9) Es besteht daher ein dringendes Bedürfnis nach standardisierten Studien und Untersuchungen zur Anwendung der TTE in der pädiatrischen Population, um die Reproduzierbarkeit und Relevanz dieser Untersuchungsmethode und ihrer einzelnen Variablen weiter belegen zu können. (1, 3, 4, 7–9)

Unsere Mitarbeit an der internationalen Multicenter Studie trägt zur Erweiterung der pädiatrischen Datenlage im Bereich der Echokardiographie bei pädiatrischer pulmonaler Hypertonie bei.

Abstract

Pulmonary Hypertension (PH) is a rare condition with possible onset at any age. It is characterized by elevated pressures in the lung circulation and carries a high morbidity and mortality. (1, 2) High pressures and high pulmonary vascular resistance lead to increasing pressure in the right ventricle (RV) causing RV dilation, right heart failure and eventually death. (3)

Haemodynamic assessment via right heart cardiac catheterization is still the gold standard for the definite diagnosis of PH, however there is a risk for adverse events, especially in the paediatric population. (3–5) Therefore, in paediatrics, non-invasive diagnostic methods are extremely valuable. (4, 6)

Transthoracic echocardiography (TTE) is the most important non-invasive tool in the evaluation and follow-up of a suspected or already diagnosed PH. (7, 8) It is cost efficient, accessible, and easily repeatable. (4, 8, 9)

The importance of singular echocardiographic variables as well as their use in standardised protocols in paediatric PH will be discussed and evaluated using literature research. This happens in the light of a currently ongoing international multicentre study, with the purpose of creating an echocardiographic score for the risk stratification of paediatric patients with PH, including the Division of Paediatric Cardiology, Medical University Graz.

Established and modern TTE parameters provide information about PH disease severity and correlate well with invasively measured haemodynamic values. (7, 8, 10, 11) The currently recommended variables to be used in multidimensional standardised protocols for paediatric PH include: estimation of pulmonary artery pressures using doppler echocardiography, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI), systolic to diastolic duration ratio (S/D duration ratio), right ventricular strain and strain rate, tissue doppler velocities, left ventricle to right ventricle diameter ratio, pulmonary artery acceleration time (PAAT) and more. (8, 3)

Overreliance on one single parameter can lead to misinterpretations and diminishes the value and potential of TTE in diagnosing PH. Therefore, a combination of the recommended variables in protocols for diagnostics and follow-up should always be used. (8, 12, 13)

Parameters can differ between adults and children in their impact and significance and have different reference values due to varying pathophysiology, body size and age. This fact explains the need for specific paediatric reference values and diagnostic algorithms. (8) However, most recommendations for children with PH derive from studies conducted with adult patients, expert consensus and a few paediatric studies and registries. (3, 9) Emphasising the requirement of standardised studies and research using TTE in the paediatric population, to further investigate and proof the relevance of individual variables. (1, 3, 4, 7–9)

Taking part in an international multicentre study we contribute to the expansion of paediatric data concerning the value of echocardiography in paediatric PH.

1 Einleitung und Zielsetzung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene Erkrankung des Kindes- und Erwachsenenalters, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. (1) Sie ist durch einen dauerhaft erhöhten Druck im kleinen Kreislauf gekennzeichnet. (2) Die PH und die damit assoziierte pulmonal vaskuläre Erkrankung (PVD) kennzeichnen sich durch den Umbau der pulmonalen Gefäße und die Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes in den Pulmonalarterien. Es kann mit der Zeit zu Rechtsherzversagen und der Entstehung einer Herzinsuffizienz bis hin zum Tod der PatientInnen kommen. (3) Die Ursachen und zugrundeliegenden Erkrankungen und Störungen für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie sind vielfältig und unterscheiden sich zwischen dem pädiatrischen und erwachsenen Patientengut drastisch. (1) Kinder mit PH teilen viele Krankheitsmerkmale mit erwachsenen Erkrankten, was eine einheitliche Klassifikation und Definition der PH sinnvoll macht. Unterschiede in der Ätiologie, der klinischen Präsentation und auch des Outcomes, machen es jedoch notwendig eine eigene spezifische Herangehensweise an die Erkrankung in der Pädiatrie zu wählen. (4) Obwohl es sich bei der PH um eine seltene Erkrankung handelt, ist ihre Häufigkeit in speziellen Risikogruppen (z.B. Frühgeburten und CHD) wesentlich erhöht. (14) Die häufigsten Formen der PH im Kindesalter sind die idiopathische pulmonale Hypertonie (IPH) und die pulmonal arterielle Hypertonie in Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern (PAH-CHD). (1) In den letzten Jahren ist durch immer größeres Wissen über die Erkrankung und einer sich stetig verbessernden spezifischen Therapie die Mortalität gesunken. (3, 5) Trotzdem haben einige PatientInnengruppen in der Pädiatrie eine schlechte Prognose. (1)

Zur definitiven Diagnosestellung einer PH ist die Durchführung einer invasiven hämodynamischen Messung mittels Herzkatheter Untersuchung notwendig. (3, 4, 7) Dafür wird bei Kindern unter fünfzehn Jahren eine Sedierung oder Vollnarkose benötigt, was mit einigen Risiken für die pädiatrischen PatientInnen einhergeht. (5) Daher sind nicht invasive Diagnosemethoden gerade in der Kinder- und Jugendheilkunde sehr wertvoll. (4)

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die wichtigste nicht-invasive Methode zur Beurteilung der PH. (7) Sie ist leicht zugänglich und kann auch bei

kleinen Kindern häufig wiederholt werden, was ein Langzeit Follow-up ermöglicht. (9) Die TTE ermöglicht eine Beurteilung der Anatomie des rechten Herzens und seiner Funktion in Diastole und Systole. Auch hämodynamische Parameter wie der rechts atriale Druck und der mittlere pulmonal arterielle Druck können mithilfe von dopplerechokardiographischen Messwerten berechnet werden. (8) Die TTE ist häufig Teil der initialen Untersuchung bei dem Verdacht auf einen Lungenhochdruck. Sie hat eine zentrale Bedeutung in der Entscheidung über das weitere Vorgehen und ihre Missinterpretation kann gravierende Folgen für die PatientInnen haben. (8) Die Echokardiographie ist nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Kontrolle des Therapieerfolgs oder auch das Screening von PH-Risikogruppen sehr gut einsetzbar. (8) ExpertInnen warnen in der Anwendung der TTE aber davor, dass das Verlassen auf einzelne echokardiographische Parameter zu Fehleinschätzungen führen kann und das eigentliche Potenzial der Untersuchungsmethode untergraben würde. (8, 14) Die Anwendung von standardisierten Diagnoseleitfäden wird daher empfohlen und es wurden Protokolle über Ablauf und wichtige Variablen publiziert. (3, 8) Diese enthalten auch einige neuere technisch avancierte echokardiographischen Parameter. (8) Momentan beruht der Großteil der Empfehlungen für den Umgang mit pädiatrischen PH-PatientInnen nur auf randomisiert standardisierten Studien mit erwachsenen ProbandInnen und den Erfahrungen der pädiatrischen ExpertInnen. (4) Die Durchführung von aussagekräftigen Studien ist durch die Heterogenität der Erkrankung und die nur sehr begrenzte Fallzahl pro Zentrum sehr erschwert, was den Mangel an signifikanten Studien erklärt. (5) Es besteht auch im Bereich der TTE von pädiatrischen PH-PatientInnen der Bedarf nach weiterführenden Studien um Daten und Referenzwerte für einzelne Variablen zu erhalten und ihre prognostische Relevanz, sowie die Zusammenhänge mit Klinik und Outcome besser verstehen und belegen zu können. (8) Dies gilt insbesondere für die neueren Parameter, die sich in den letzten Jahren als sehr vielversprechend herausgestellt haben. (8)

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Beurteilung möglicher echokardiographischer Variablen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Bewertung eines möglichen Lungenhochdruckes bei Kindern. Es soll ein Überblick über das bereits vorhandene Wissen und die bestehende internationale Literatur gegeben werden,

um im Sinne einer Review diese zusammenzufassen. Dies geschieht im Hintergrund einer momentan laufenden internationalen Multizentrum-Studie, zur Erstellung eines echokardiographischen Scores zur Bewertung der pädiatrischen pulmonalen Hypertonie (PPH). An dieser Studie arbeitet die Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz federführend mit. Diese Arbeit dient gewissermaßen als Vorarbeit für die geplant im Frühjahr 2021 veröffentlichte Studie. Sie soll vor Augen führen, weshalb die Mitarbeit an dieser Art von Studien und Publikationen so relevant ist.

Nach einem einführenden Theorieteil wird im Hauptteil auf die einzelnen echokardiographischen Variablen und Messwerte, die in der laufenden Studie gesammelt und ausgewertet werden, im Detail eingegangen. Sie werden hier kurz erklärt und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

2 Theoretischer Hintergrund

Bevor auf die modernen Herzultraschallmethoden und einzelnen spezifischen Parameter eingegangen wird, soll ein grober Überblick über das Herz-Kreislauf-System, die pulmonale Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen und die transthorakale Echokardiographie gegeben werden. Um so dann in diesem Kontext die echokardiographischen Parameter betrachten zu können.

2.1 Herz-Kreislauf-System

In diesem Kapitel sollen der grundsätzliche Aufbau und die Funktion des Herzes erklärt werden. Ein Verständnis über Funktion und Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems ist für die spätere Beurteilung von echokardiographischen Parametern und der Bildgebung des Herzens von größter Relevanz. Sie wird daher in groben Zügen dargelegt.

2.1.1 Aufbau und Anatomie des Herzes

Das Herz ist ein muskulöses Hohlorgan mit der ungefähren Form eines Kegels. Es ist dazu da, als Saug-Druck-Pumpe, Blut durch den Körper zu transportieren. Somit gewährleistet es in seiner Hauptfunktion die Versorgung aller Organe und Körperregionen mit Sauerstoff und Nährstoffen. (15–18)

Das Herz befindet sich im Mediastinum, innerhalb der Perikardhöhle zu einem Großteil links der Mittellinie des Körpers. Es liegt im Thorax umgeben von den

beiden Lungenflügeln. Die anatomische Herzachse (=gedachte Linie senkrecht von Herzbasis zu Herzspitze ziehend) verläuft im Brustkorb von rechts, kranial und dorsal nach links, kaudal und ventral, wobei die Herzspitze direkt der Brustwand aufliegt. (15, 17, 19)

Funktionell kann das Herz (Cor) in zwei parallel arbeitende Hälften eingeteilt werden. Das rechte Herz und das linke Herz werden mittels einer Herzscheidewand (Septum) voneinander getrennt. Insgesamt ist das Herz aus vier Hohlräumen aufgebaut. Ein linker Vorhof (Atrium) und eine linke Kammer (Ventrikel), sowie dasselbe auf der rechten Seite. (16, 19)

2.1.1.1 Außenseite

Betrachtet man das Herz von außen, können drei Flächen erkannt werden. Die Fläche, die der Brustwand aufliegt und somit der Körperoberfläche am nächsten liegt, wird Facies sternocostalis genannt. Sie wird zum größten Teil von der rechten Kammer und dem rechten Vorhof gebildet. Die Herzspitze (Apex cordis) wird jedoch von der linken Kammer gebildet. (15, 19)

Die Facies diaphragmatica liegt direkt dem Zwerchfell auf. Sie besteht vor allem aus linkem Ventrikel. Ebenso an der Hinterwand beteiligt sind zu einem kleinen Teil der rechte Ventrikel und das rechte Atrium.

Die Fläche, die im Körper nach dorsal zeigt, die Facies posterior, wird in erster Linie von dem linken Vorhof gebildet. Weiters sind Abschnitte des rechten Ventrikels und rechten Atriums Teil der hinteren Herzfläche. (15, 19)

An der Herzbasis münden und entspringen die großen Gefäße des Körpers in und von dem Herz und verankern es dadurch im Mediastinum. Betrachtet man das Cor von ventral entspringt als vorderstes der Truncus Pulmonalis aus der rechten Herzkammer, um nach links und dorsal zu ziehen und sich in die linke und rechte Pulmonalarterie zu teilen. Die Aorta ascendens keimt mit dem Bulbus aortae aus der linken Herzkammer und kreuzt dann in einem Bogen (Arcus aortae) den Pulmonaltruncus an seiner Aufteilung in die beiden Pulmonalarterien. Die Hauptschlagader zieht dann mit dem absteigenden Teil nach kaudal (Aorta descendens). An der Rückseite des Herzens liegt das sogenannte Venenkreuz. Dieses wird von den in die Vorhöfe mündenden großen Venen gebildet. Auf einer beinahe vertikalen Linie verlaufend münden die obere und die untere Hohlvene in

das rechte Atrium. Beinahe senkrecht darauf münden die vier paarig angelegten (zwei linke und zwei rechte) Lungenvenen in den linken Vorhof ein. (15, 19)

2.1.1.2 Klappen

Um den ordentlich gerichteten Fluss des Blutes, von den Vorhöfen in die Ventrikel und weiter in die großen Arterien, zu gewährleisten dienen vier Klappen, als Ventile für die Herzpumpe.

Der Richtige Zeitpunkt ihrer Öffnung und ihres Verschlusses reguliert wohin das Blut gepumpt werden kann, um Blutfluss nur in eine Richtung zu erlauben. Diese Funktion erfolgt vollkommen passiv und wird durch die Druckunterschiede zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten gesteuert. (17, 18) Alle Klappen sind an einem bindegewebigen Herzskelett verankert und befinden sich auf einer gemeinsamen annähernd horizontalen Ebene (Ventilebene). Diese Ventilebene bildet eine bindegewebige Begrenzung zwischen den Vorhöfen und den Herzkammern und erwirkt eine elektrische Isolation zwischen ihnen. (15, 19)

Die beiden Klappen zwischen Vorhöfen und Kammern werden als Atrioventrikularklappen bezeichnet. Aufgrund ihrer Morphologie auch als Segelklappen. Die bindegewebigen Segel setzen mittels Sehnenfäden an kleinen Muskelvorsprüngen in den Kammern (Musculi papillares) an. Die rechte Klappe besteht aus drei Segeln und wird daher Trikuspidalklappe genannt. Zwischen linkem Vorhof und linker Kammer liegt die Mitralklappe, bestehend aus zwei Segeln.

Am Übergang von den Kammern zu den großen Arterien (Aorta, Truncus pulmonalis) verhindern Taschenklappen während der Diastole den Rückfluss von Blut zurück in die Kammern. Beide Taschenklappen setzen sich aus drei Taschen zusammen. Sie erhalten ihre Bezeichnung von den Gefäßen, in denen sie liegen (Pulmonalklappe, Aortenklappe). Unmittelbar oberhalb der Aortenklappe entspringen aus dem Sinus aortae die Herzkranzgefäße (A. coronaria sinister und A. coronaria dexter). Sie sind mit ihren Verzweigungen für die Nährstoffversorgung des Herzes selbst zuständig. (15–17, 19)

2.1.1.3 Innenseite

Der rechte Vorhof kann von innen in zwei unterschiedliche Bereiche aufgeteilt werden. Einen glattwandigen hinteren Anteil und einen zerklüfteten vorderen Anteil. In den hinteren Bereich mündet kranial die obere Hohlvene am Ostium

venae cavae superioris direkt in das Atrium. Die untere Hohlvene gelangt ebenfalls im hinteren Vorhofanteil kaudal am Ostium venae cavae inferioris in den rechten Vorhof. Am vorderen Rand ihrer Einmündung findet sich eine Leiste, die hin zum Septum interatriale zieht. Genauer in Richtung Fossa ovalis einer Grube im Septum. Diese Leiste dient im pränatalen Kreislauf als Klappe (Valvula venae cavae inferioris) und führt dort das Blut von der unteren Hohlvene über das Foramen ovale in den linken Vorhof. (15, 17, 19) Im Folgekapitel wird genauer auf den pränatalen Kreislauf eingegangen. Die beiden Hohlvenen münden nicht exakt auf einer Geraden in den Vorhof, sondern in einem leicht stumpfen Winkel. Dadurch wölbt sich zwischen den beiden Ostien die Vorhofwand ein wenig in die Höhe und bildet das Tuberculum intervenosum. Ebenso im hinteren Teil des Vorhofs, befindet sich der Sinus coronarius. Eine prominente Muskelleiste, die Crista terminalis, bildet die Begrenzung zwischen vorderem und hinterem Atriumanteil. Ausgehend von ihr zersetzen kleine Trabekel (Mm. Pectinati) den vorderen Wandbereich des Vorhofes und die Wandung des rechten Herzohrs. Die Trikuspidalklappe bildet den Übergang zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel. (19)

Der rechte Ventrikel hat einen im Vergleich zur linken Seite relativ dünnen Wandbau und legt sich anatomisch an den linken Ventrikel an. Er setzt sich aus Einfluss- und Ausflussbahn zusammen. Die Einflussbahn weist ähnlich wie der vordere Vorhofanteil eine zerklüftete Oberfläche auf. Sie entsteht durch Trabeculae carneae, Muskelbälkchen. An die Einflussbahn schließt anterior und superior bis zum Truncus pulmonalis, die glattwandige Ausflussbahn an. (15, 19)

Die Wand des linken Vorhofs ist, bis auf das (durch Mm Pectinati) unebene linke Herzohr, glatt. In der Hinterwand des Atriums münden die Lungenvenen klappenlos ein. Die Mitralklappe kennzeichnet den Übertritt in den linken Ventrikel. Dieser weist einen kräftigen Wandbau auf und erscheint im Durchschnitt kreisförmig. Er besteht ebenso wie der rechte Ventrikel aus einer Ein- und Ausflussbahn. Die Einflussbahn reicht bis in den Apex cordis. Sie wird von Trabeculae carnae ausgekleidet. Die Ausflussbahn zieht nach oben zur Aorta und wird immer glattwandiger je näher sie der Aortenklappe kommt. Das interventriculäre Septum teilt die beiden Kammern voneinander. Es besteht aus einem kleinen, oberen membranösen Teil (Pars membranacea) und einem

größeren muskulären Part (Pars muscularis). Das Septum des Herzes stellt entwicklungsbedingt sowohl im Vorhofbereich als auch im Ventrikelbereich einen prädisponierten Ort für angeborene Herzfehler dar. (15, 17, 19)

2.1.1.4 Gewebeebene/Histologie

Das gesamte Herz kann von innen nach außen in drei unterschiedliche Gewebeschichten eingeteilt werden. Als innerste, organauskleidende Schicht legt sich das Endokard als ein-zellschichtiges Plattenepithel der Muskelschicht (Myokard) an. Aus Duplikaturen dieses Epithelgewebes, bilden sich die Klappen des Herzes. (15, 19)

Das Myokard besteht aus Schichten von quergesteifter Muskulatur, welche für die Pumpfunktion des Herzens zuständig sind. An den Vorhöfen ist das Myokard dünnwandig, da die Weiterleitung des Blutes in die Kammern vorrangig passiv geschieht und nur zu einem kleineren Teil durch die Vorhofkontraktion gewährleistet werden muss. Das Vorhofmyokard setzt sich aus einer äußeren von beiden Vorhöfen geteilten Schicht und einer inneren die Vorhöfe einzeln umgebenden Schicht zusammen. (15, 19)

Aus den Ventrikeln muss das Blut in den großen und kleinen Kreislauf gepumpt werden, hierfür ist mehr Kraft und Druck notwendig. Daher weisen die Ventrikel einen wesentlich komplexeren und dickeren Myokardaufbau als die beiden Vorhöfe auf. Das Ventrikelmyokard kann in drei ineinander übergehende Schichten unterteilt werden, eine äußere nach unten ziehende Schicht, eine aus der äußeren Schicht entstehende nach oben ziehende innere Schicht und eine mittlere zirkuläre Schicht. Dieser Verlauf der Muskelfasern ermöglicht eine optimale „Auswringbewegung“ der Ventrikel. (15, 18, 19)

Außen legt sich das sogenannte Epikard als Haut um das Herz herum am Myokard an. Es bildet gleichzeitig den viszeralen Anteil des serösen Herzbeutels (Perikard) in dem das Herz umgeben von seröser Flüssigkeit im Mediastinum liegt. Das viszerale Blatt schlägt in ein parietales Blatt des Pericardium serosum um. Damit fest verwachsen ist der fibröse, bindegewebige Anteil des Herzbeutels (Pericardium fibrosum). Das Perikard schützt das Herz vor Überdehnung in der Diastole und vor dem Eindringen von Keimen. Der seröse Flüssigkeitsfilm des Pericardium serosum ermöglicht ein reibungsloses Gleiten der Schichten während der Herzbewegung. (15, 18, 19)

2.1.2 Funktion/ Physiologie

Das Herz-Kreislauf-System hat im Körper die Aufgabe über das Blut Sauerstoff und Nährstoffe zu allen Zellen des Körpers zu bringen und gleichzeitig Abfallprodukte des Stoffwechsels und Kohlendioxid abzutransportieren. Das Herz spielt hierbei als Antrieb für den Blutfluss durch die Gefäße eine essenzielle Rolle. Es pumpt aus seinen Ventrikeln das Blut in die Arterien, um es so im Körper zu verteilen und später wieder aus den Venen in seine Vorhöfe aufzunehmen. (16, 18)

Das sauerstoffarme Blut strömt aus dem Körper über die beiden Hohlvenen in das rechte Atrium. Von dort aus fließt es in der Füllungsphase der Diastole in den rechten Ventrikel, der es in der Systole über den Truncus pulmonalis weiter in die Lungenarterien pumpt. In der Lunge findet der Gasaustausch zwischen Alveolen und Kapillarbett statt. Das nun mit Sauerstoff angereicherte Blut gelangt über die vier Lungenvenen in den Vorhof des linken Herzes. Von hier wird es in die linke Kammer weitergeleitet, um schließlich über die Aorta und ihre Verzweigungen in den gesamten Körper zu gelangen. (16, 17, 19)

Es wird im Körperkreislauf, abhängig von dem in den Gefäßen herrschenden Drücken, zwischen einem Hoch- und Niederdrucksystem unterschieden. Venen, rechtes Atrium und Lungenkreislauf bilden das Niederdrucksystem. Hier befinden sich rund achtzig Prozent des gesamten Blutvolumens. Es dient aufgrund der großen Kapazität und hohen Dehnbarkeit als Blutreservoir für den Körper. (17–19) Daher kann der zentralvenöse Druck, mit Einschränkungen, als guter Anhaltspunkt für das Gesamtblutvolumen im Körper dienen. (20) Das gesamte Blutvolumen eines Erwachsenen beträgt ungefähr viereinhalb bis fünfeinhalb Liter Blut. (20) Bei Säuglingen und Kinder ist es abhängig von ihrem Körpergewicht und Alter zwischen 80 und 72 ml/kg Körpergewicht. (21) Das arterielle System bildet das Hochdrucksystem. Die hohen Drücke in den Arterien gewähren eine rasche Versorgung des ganzen Körpers mit Blut. (18)

Das Herz fungiert wie erwähnt als mechanische Pumpe für den Blutfluss. Es kann funktionell eigentlich als zwei gleichzeitig arbeitende Pumpensysteme angesehen werden, welche in Serie geschaltet arbeiten. Das linke Herz pumpt Blut durch den Körper (sog. großer Kreislauf), während das rechte Herz das Blut durch die Lunge befördert (sog. kleiner Kreislauf). (18, 19) Der Strömungswiderstand im arteriellen

Hochdrucksystem, Totaler peripherer Widerstand (TPR), ist wesentlich größer als der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR). Er kommt hauptsächlich durch die kleinen Arterien und Arteriolen zustande, die auch Widerstandsgefäße genannt werden. Durch den hohen Widerstand obliegt es dem linken Herz einen hohen Druck zu erbringen, um den Blutfluss zu bewerkstelligen. Im kleinen Kreislauf muss ein bedeutend geringerer Mitteldruck erzeugt werden. (18, 20) Aus den Druckunterschieden zwischen großem und kleinem Kreislauf und der um den Widerstand zu überwindenden erforderlichen Pumparbeit, erklären sich die Unterschiede von Wandaufbau und Wanddicke der beiden Ventrikel. (15)

Beide Herzanteile (linkes und rechtes Herz) kontrahieren sich synchron und pumpen daher gleichzeitig während der Systole das Blut in den Kreislauf. Sie befinden sich, funktionell hintereinandergeschaltet, in einem geschlossenen Kreislaufsystem, was erklärt weshalb sie pro Herzschlag die exakt gleiche Ausflussmenge befördern müssen (=Schlagvolumen/SV). Aus dem Schlagvolumen und der Frequenz (Frq) der Herzschläge in einer Minute ergibt sich das Herzzeitvolumen (HZV), also die Menge an durch das Herz gepumptem Blut in einer Zeitspanne von einer Minute, wie folgt: $\text{HZV} = \text{SV} \times \text{Frq}$. Das Herzzeitvolumen kann daher auf zwei unterschiedliche Arten erhöht werden: durch Erhöhung des Schlagvolumens oder durch Erhöhung der Herzfrequenz. Es beträgt beim Erwachsenen rund 5,6 Liter. (18–20)

2.1.2.1 Mechanische Herzaktion

Ein Herzzyklus setzt sich mechanisch aus einer Phase der Ventrikelkontraktion (Systole) und einer Phase der Ventrikelerschlaffung (Diastole) zusammen. Die Muskelkontraktion wird durch die elektrische Erregung des Herzens gesteuert. (18, 20) Im Detail besteht die Herzaktion aus vier aufeinanderfolgenden Anteilen. Der Entspannungs- und der Füllungsphase der Diastole und der Anspannungs- und der Austreibungsphase der Systole. (15) Die Herzklappen sind dafür zuständig, dass der Blutfluss in nur eine Richtung läuft. Von den Vorhöfen über die Ventrikel in die Arterien. Ihr Öffnen und Schließen geschieht rein passiv durch den über ihnen herrschenden Druckgradienten. (20)

Die Anspannungsphase der Systole beginnt mit dem Klappenschluss der Segelklappen. Sie schließen sich, weil der Druck im Ventrikel jenen im Vorhof übersteigt. In dieser Phase sind also alle Klappen geschlossen. Im Ventrikel

befindet sich das Enddiastolische Blutvolumen. Nun kontrahieren sich die Ventrikel, um die nicht komprimierbare Flüssigkeit und der Druck in ihnen steigt rasant an. Diese Phase nennt sich auch **isovolumetrische** Anspannungsphase, da der Druck steigt, das Volumen im Ventrikel jedoch unverändert bleibt. Sobald der Druck im Ventrikel, den Druck in Aorta und Truncus pulmonalis übersteigt, öffnen sich die Taschenklappen und die Austreibungsphase beginnt.

Hierbei strömt das Blut rasch aus den Ventrikeln in die Gefäße und das Kammervolumen sinkt ab. Der Druck im Ventrikel steigt erst noch während der Austreibungsphase, um dann immer weiter abzusinken. Die Atrioventrikulärklappen sind in der Austreibungsphase geschlossen, um einen Rückfluss in die Vorhöfe zu verhindern. Das Schlagvolumen, dass während der Systole aus dem Herz gepumpt wird entspricht nicht ganz dem gesamten enddiastolischen Volumen in den Ventrikeln. Es verbleibt in Ruhe ein endsystolisches Volumen von rund vierzig Millilitern im Ventrikel. Aus dem Verhältnis von Enddiastolischem zu Endsystolischem Volumen kann die sogenannte Ejektionsfraktion berechnet werden. Sobald der Ventrikeldruck den Druck in den Arterien wieder unterschreitet, schließen sich die Taschenklappen und die Systole ist beendet. Der Schluss der Taschenklappen verhindert ein zurückfließen des Blutes in die Kammern.

Nun beginnt die **isovolumetrische** Entspannungsphase der Diastole. Alle Klappen sind geschlossen und das Kammermyokard erschlafft. Dadurch sinkt der Ventrikeldruck immer weiter ab, bis er schließlich niedriger ist als der Druck in den Atrien und sich die Segelklappen öffnen. Es startet die Füllungsphase, indem sich die Ventrikel förmlich über die Blutsäule in den Vorhöfen stülpen. Schon zu Beginn der Füllungsphase gelangt ein Großteil des Blutvolumens aus den Vorhöfen in die Kammern. Nur ein geringer Teil folgt unter anderem durch die Kontraktion der Atrien langsam nach. Die diastolische Füllungsphase ist durch den Schluss der Segelklappen beendet und ein neuer Herzzyklus beginnt. (15, 18, 20)

Die Kontraktion der Ventrikel in der Systole führt durch die Fixierung des Perikards am Zwerchfell dazu, dass sich die Ventilebene des Herzes in Richtung Diaphragma verschiebt. Da aber die Herzbasis mit den Gefäßen im Mediastinum befestigt ist, kommt es zu einer Dehnung der Vorhöfe und einem Verschieben der Ventilebene nach kaudal. Diese Dehnung ermöglicht das passive Ansaugen von

Blut aus den Venen in die Vorhöfe. Erschlafft das Ventrikelmyokard in der Diastole, bewegt sich die Ventilebene wieder nach kranial. Die Ventrikel schieben sich über die Blutsäule der Vorhöfe und erzielen dadurch eine rasche Füllung. (18, 19)

2.1.2.2 Erregungsbildung und Weiterleitung im Herz (Elektrische Herzaktion)

Um einen effektiven, funktionierenden Herzrhythmus aus Systole und Diastole zu ermöglichen, braucht es eine genaue Abstimmung zwischen den kontrahierenden Muskelzellen. Diese Koordination geschieht über elektrische Signale, die im Herz selbst entstehen und sich über das Erregungsleitungssystem im gesamten Herz ausbreiten. Die dabei stattfindende elektrische Depolarisation der Zellen löst die Kontraktion des Myokards aus. (18, 20)

Die Herzmuskulatur kann grundsätzlich in zwei unterschiedliche Arten von Zellen unterteilt werden. Der Großteil der Muskelzellen besteht aus dem sogenannten Arbeitsmyokard. Die quergestreiften Muskelfasern des Arbeitsmyokards beantwortet elektrische Impulse mit einer mechanischen Kontraktion.

Untereinander sind diese Zellen nicht gegeneinander isoliert, sondern eng miteinander verbunden. Die Verbindung entsteht über Gap junctions, Proteinkomplexe die eine enge Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen ermöglichen (elektrische Kommunikation). Die Gap junctions liegen in den Glanzstreifen des Myokards. Die funktionelle Kopplung des Arbeitsmyokards führt dazu, dass jede Erregung einer Muskelzelle in Vorhof oder Ventrikel sich weiter in allen Zellen des Myokards ausbreitet und zu einer kompletten Erregung der Herzmuskulatur führt. Einzig zwischen Vorhöfen und Kammern existiert durch das Bindegewebe des Herzskeletts eine elektrische Isolation, die ein schnelles Übertreten der elektrischen Erregung verhindert. (15, 18, 22)

Die zweite Art von Muskelzellen, das Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem, besteht aus modifizierten Herzzellen die selbständig Erregungsimpulse bilden können. Diese einzigartige Eigenschaft ermöglicht die Tatsache, dass die Erregungsbildung und die Beantwortung dieser in demselben Organ stattfinden. Das Herz steuert seine Kontraktion somit selbst. Man nennt dies Autonomie des Herzes. Das vegetative Nervensystem des Körpers wirkt modifizierend auf das autonome Erregungssystem ein. (18, 20, 22)

Das Reizleitungssystem besteht von den Vorhöfen bis zu den Ventrikeln aus den folgenden Strukturen:

Der Sinusknoten (Nodus sinuatrialis) besitzt physiologisch die schnellste Eigenfrequenz und dient als Schrittmacher des Herzes. *„Er liegt in der Wand des rechten Vorhofes, am vorderen Umfang der Einmündungsstelle der V. cava superior“* (19)

Im AV-Knoten (Nodus atrioventricularis) Knoten erfolgt die Erregungsweiterleitung langsamer. Er befindet sich im Septum atriale im rechten Vorhof. Dadurch hat er eine gewisse Filterfunktion für die Erregungsweiterleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln. Bei einem Ausfall des Sinusknoten, übernimmt der AV-Knoten die Funktion des Herzschrittmachers.

Das His-Bündel führt die Erregung vom AV-Knoten durch die Ventilebene in die Kammern. Dort leiten die Tawara-Schenkel und schließlich die Purkinje-Fasern das elektrische Signal durch das Septum weiter nach kaudal. Eine große Menge an Gap junctions zwischen den Zellen des Erregungsleitungssystems ermöglicht ihre sehr rasche Erregungsweiterleitung. Die elektrische Ausbreitung im Arbeitsmyokard des Ventrikels findet dann von der Herzspitze nach kranial zur Herzbasis statt. (15, 18, 19, 22)

Betrachtet man die Entstehung des elektrischen Impulses im Reizleitungssystems (am Beispiel des Sinusknotens) auf molekularer Ebene, können die Besonderheiten nachvollzogen werden, die eine „selbständige“ Depolarisation möglich machen.

Sein Zellpotenzial (Schrittmacherpotenzial) hat einen wesentlichen Unterschied zum Arbeitsmyokard. Es besitzt kein Ruhepotenzial. Nach der Depolarisation, bei der das Zellpotenzial bis ins Positive steigt, repolarisiert die Zelle. Das Potenzial sinkt in der Repolarisation bis zu ihrem negativsten Wert (maximales diastolisches Potenzial=MDP) von rund -70mV ab. Nun stellt sich eben kein konstantes Ruhepotenzial ein, sondern es öffnen sich nicht-spezifische Ionenkanäle (funny channels), was zu einem Einstrom von Kationen (vorwiegend Natriumionen) führt. Diese Phase wird als diastolische Depolarisation bezeichnet. Durch den Kationeneinstrom steigt das Zellpotenzial so lange langsam an, bis ein Schwellenpotenzial von rund -40mV erreicht wird. Nun öffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle und es entsteht ein Kalziumionenstrom in die Zelle. Die Zellen werden dadurch depolarisiert, es entsteht ein Aktionspotenzial, ein Aufstrich des Zellpotenzials auf positive Werte. Hierdurch erhöht sich die

Ionenleitfähigkeit für Kaliumionen über die Öffnung von Kaliumionenkanälen, was die Repolarisation ermöglicht. Die Kalium-Kationen strömen aus der Zelle in den Extrazellulärraum und führen so das Absinken des Zellpotenzials bis auf das MDP herbei. Ein erneuter Erregungszyklus beginnt. (18, 20, 22)

Das Aktionspotenzial im Arbeitsmyokard weist im Vergleich zum Schrittmacherpotenzial grobe Unterschiede auf. Denn die Arbeitsmyokardzellen verfügen über ein Ruhemembranpotenzial, welches in der nicht-erregten Zelle konstant bei rund -85mV liegt. Zustande kommt es im Wesentlichen durch das Gleichgewichtspotenzial der Kaliumionen. Die Zellmembran ist in Ruhe für Kaliumionen permeabel (offene Kaliumkanäle), der so ermöglichte Kaliumstrom stabilisiert das Ruhepotenzial. Diese Kanäle fehlen in der Schrittmachermuskulatur. Wird eine Myokardzelle durch einen von außen kommenden Reiz (erregte benachbarte Myokardzelle) bis zu einem Schwellenwert von rund -55mV depolarisiert, kommt es zur Eröffnung spezifischer Natriumionenkanäle. Es entsteht ein sehr rascher Einstrom von Natriumkationen in die Zelle (rasanter Aufstrich des Aktionspotenzials) mit einem Overshoot in positive Bereiche. Nach einer frühen, geringen Repolarisation durch Öffnung von Kaliumkanälen (Kaliumausstrom), eröffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle. Diese Kalziumkanäle sind besonders wichtig, da sie für das charakteristische Plateau im Aktionspotenzial der Herzmuskulatur verantwortlich sind (=Plateauphase). Der Einwärtsstrom von Kalziumionen verlängert die Dauer des Aktionspotenzials, indem die Repolarisation verlangsamt wird. Die Kaliumpermeabilität ist in der Plateauphase herabgesetzt, mit steigender Dauer der Phase eröffnen immer mehr Kaliumkanäle und ihr repolarisierender Auswärtsstrom wird größer. Gleichzeitig schließen sich zum Ende der Plateauphase die Kalziumkanäle und ihr depolarisierender Einwärtsstrom wird weniger. Bis sie in der Repolarisationsphase komplett inaktiviert sind und gleichzeitig der Kaliumausstrom sein Maximum erreicht. Das Membranpotenzial sinkt bis auf sein Ruhepotenzial ab. Insgesamt dauert ein Aktionspotenzial im Arbeitsmyokard circa 200 bis 300 Millisekunden. Diese sehr lange Dauer ist der Plateauphase zuzuschreiben, die so nur im Myokard existiert. Sie ist wichtig, um ein Kreisen der Erregung in der Muskulatur zu vermeiden.

Nach der Depolarisation befinden sich alle Natriumkanäle in einem komplett inaktivierten Zustand, ein erneuter Reiz könnte keine weitere Depolarisation

auslösen. Man spricht von der absoluten Refraktärzeit. Erst wenn das Membranpotenzial auf Werte von rund -50mV abgesunken ist, begeben sich einige Natriumkanäle in einen aktivierten-geschlossenen Zustand, der Rest ist noch immer refraktär. Es wäre ein stark erhöhter Reiz notwendig, um ein Aktionspotenzial auszulösen. Man spricht von der relativen Refraktärzeit. Die Refraktärzeit bewirkt, dass erst nach vollständiger Muskelkontraktion ein neues Aktionspotenzial die nächste Kontraktion auslösen kann. Somit kann gewährleistet werden, dass die vollständige Herzaktion durchgeführt ist, bevor der nächste Zyklus beginnt. (18, 20, 22)

2.1.3 Fetaler Kreislauf

Die Lungen des Fetus sind pränatal noch nicht entfaltet und es findet in ihnen kein Gasaustausch statt. Der Strömungswiderstand in ihnen ist sehr hoch und sie werden kaum durchblutet. (15, 23)

Die Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen geschieht extrakorporal über die Plazenta.

Mithilfe von drei Shunts im Kreislaufsystem wird die Versorgung des kompletten Fetus ermöglicht. (19, 20) In der Nabelschnur zieht die Vena umbilicalis unpaar mit arterialisiertem (sauerstoffreichem) und nährstoffreichem Blut von der Plazenta zum Körper. Hier mündet sie in die Pfortader. Nur weniger als die Hälfte des Blutes wird zur Verstoffwechslung durch die Leber geleitet bevor es auch in die untere Hohlvene gelangt. Der Großteil davon wird über den **ersten Kreislaufshunt**, den Ductus venosus Arantii, an der Leber vorbei direkt in die Vena cava inferior geleitet. Hier vermischt sich das Blut aus der Plazenta mit dem sauerstoffarmen Blut der unteren Körperhälfte. Dieses aber noch recht sauerstoffreiche Mischblut gelangt weiter zum rechten Vorhof, wo das meiste davon, ohne sich mit dem Blut der oberen Hohlvene zu mischen in den linken Vorhof fließt. Die Klappe der unteren Hohlvene (Valvula venae cavae inferioris) leitet es in Richtung interatrialem Septum, wo es über den **zweiten Kreislaufshunt** in das linke Atrium gelangt. Hierbei handelt es sich um eine ovale Öffnung im Septum, dem Foramen ovale. Vom linken Vorhof aus wird das arterialisierte Mischblut über den linken Ventrikel weiter in die Aorta zur Versorgung des Körpers gepumpt.

Das Blut aus dem rechten Vorhof (vorwiegend venöses Blut aus der Vena Cava superior) gelangt über den rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis. Nur ein sehr geringer Anteil durchfließt die Lunge nun, fast das gesamte Blut aus dem Truncus fließt über den **dritten Kreislaufshunt**, dem Ductus arteriosus Botalli, in die Aorta. Der Ductus arteriosus mündet vom Truncus pulmonalis, nach Abgang der Kopf und Armgefäße in den distalen Abschnitt des Aortenbogens. Somit erhält vor allem das Gehirn sauerstoffreicheres Blut und erst das Blut, das den Rest des Körpers versorgt wird mit dem venösem Blut aus dem Ductus arteriosus „verdünnt“.

Aus den Iliakalarterien stammen beidseits die paarigen Umbilikalarterien. Sie ziehen in der Nabelschnur mit dem sauerstoffarmen Blut zurück zur Plazenta. (15, 19, 20)

Die physiologischen Veränderungen bei der Geburt führen zu einer Umstellung im Kreislaufsystem. (23)

Mit der Abnabelung von der Plazenta steigt der Strömungswiderstand im Körperkreislauf und der Druck in der Aorta erhöht sich. Die Lungen entfalten sich zum ersten Mal, wodurch der Strömungswiderstand im Lungenkreislauf enorm abfällt. Die Lungen werden nun viel mehr durchblutet. Sie übernehmen fortan die Aufgabe des Gasaustausches und sind für die Sauerstoffversorgung zuständig. Durch die neuen Druckverhältnisse im Herz, der Druck im rechten Atrium sinkt durch den Abfall des Strömungswiderstands in der Lunge und der Druck im linken Atrium steigt durch die vermehrte Blutzufuhr aus der Lunge an, schließt sich das Foramen ovale. Erst funktionell und später durch Verwachsung auch anatomisch. Der Ductus venosus verschließt sich durch den mangelnden Blutfluss zum Ligamentum venosum und die Nabelvene obliteriert zum Ligamentum teres hepatis. Der Ductus arteriosus verschließt sich funktionell über die Kontraktion von Muskelzellen in der Gefäßwand und obliteriert später vollständig zum Ligamentum arteriosum Botalli.

Die Lunge übernimmt nun also den Gasaustausch, die Kreislaufshunts sind verschlossen und der Kreislauf des Körpers ist erfolgreich umgestellt worden. (15, 19, 20, 23)

2.2 Pulmonale Hypertonie und pulmonalhypertone

Gefäßerkrankung in der Pädiatrie

Eine pulmonale Hypertonie (PH) liegt vor, wenn eine relevante Erhöhung des pulmonalarteriellen Mittelrucks (mPAP), ausgelöst durch unterschiedlichste Erkrankungen und pathologische Veränderungen, vorliegt. (10) Der erhöhte mPAP und die einhergehenden Gefäßumbauten führen mit der Zeit zu einer Dysfunktion des rechten Ventrikels, die bis zu Rechtsherzversagen und terminaler Herzinsuffizienz führen kann. (3) Die PH kann vom Säuglingsalter bis in das Erwachsenenalter in jedem Alter seinen Ursprung nehmen. Nach der Geburt sinkt normalerweise der mPAP des Neugeborenen innerhalb von ein bis drei Monaten auf mit Erwachsenen vergleichbare Werte ab. Daher wird ab dem Alter von drei Monaten für die Definition des PH in allen Altersgruppen der gleiche Grenzwert verwendet. (4) Die Verteilung der Ätiologie unterscheidet sich jedoch bei der pädiatrischen PH wesentlich von jener in dem erwachsenen PatientInnenkollektiv. Wobei bei den Kindern einerseits die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie und andererseits die pulmonalarterielle Hypertonie in Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern dominieren. (1, 4) 2011 wurde in Panama von dem Pulmonary Vascular Research Institute der Begriff Pulmonary hypertensive vascular disease (PHVD) eingeführt. PHVD ist ein umfassenderer Terminus als PH. In der Definition wird vor allem auf Kinder mit komplexen angeborenen Herzfehlern mehr eingegangen. Kinder mit erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) ohne erhöhten mPAP wurden in die Definition integriert und jene ohne erhöhten Widerstand, mit dementsprechend anderer Klinik, exkludiert. (24) So wird auf pathologische Veränderung und Abnormitäten von Gefäßtonus, Struktur, Widerstand und Wachstum eingegangen, die auch ohne die Entwicklung eines erhöhten mPAP auftreten können. (5) Es wurde in Panama 2011 eine eigene Klassifikation für Kinder vorgestellt, mit Rücksichtnahme auf die komplexen Pathogenesen, genetische Komponenten und Relevanz der Fehlentwicklungsmechanismen im Kindesalter. (24)

Bislang wurde die pädiatrische PH gleich wie bei Erwachsenen in internationalen Leitlinien als mPAP ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert. Diese Obergrenze ist im ersten World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 1973 willkürlich festgesetzt worden. (25) Kovacs et al. (26) haben 2009 die vorhandenen Daten

zu mPAP-Normalwerten bei Erwachsenen analysiert und publizierten einen Durchschnittswert des mPAP von 14.0 ± 3.3 mmHg. Basierend darauf wurde im sechsten WSPH 2018 in Nizza, nun wissenschaftlich fundiert, die Obergrenze für den mPAP, auf 20 mmHg festgelegt. (25) Derzeit gibt es jedoch keine Studien, die die Relevanz dieser Senkung bei Kindern nachweisen. Um allerdings eine gemeinsame Sprache mit den BehandlerInnen erwachsener PatientInnen zu sprechen und einen einfachen Übergang von pädiatrischen PatientInnen in das Erwachsenenalter zu ermöglichen, entschied sich die pädiatrische Task Force des WSPH dazu die Veränderungen auch in die Pädiatrie zu übernehmen. (4) Da der mPAP alleine nicht ausreichend ist um das Vorhandensein einer PHVD festzustellen (siehe auch Cerro et al. (24)) wurde in die Definition eines präkapillaren Lungenhochdrucks die Obergrenze von 3 Wood Units (WU) für den PVR ($PVR = [mPAP - PAWP] / CO$) inkludiert. (25) Dies entspricht dem bereits gängigen Vorgehen bei pädiatrischen PH-PatientInnen. (Obergrenze angepasst an Körperoberfläche: $3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$). (4) Sie wurden so auch vom European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) in ihrem neuesten Konsensus Statement übernommen. (3) Die erneuerten Definitionen der PH nach Simonneau et al. (25) und Rosenzweig et al. (4) und die Definition der PHVD nach Cerro et al. (24) sind in Tabelle 1 leicht modifiziert zusammengefasst.

Pulmonale Hypertonie

- mPAP ≥ 20 mmHg bei Kindern über 3 Monate

Präkapilläre Pulmonale Hypertonie

- mPAP ≥ 20 mmHg; PAWP < 15 mmHg; PVR Index $\geq 3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$

Pulmonal arterielle Hypertonie

- Untergruppe der präkapillären pulmonalen Hypertonie; Klassifikation Gruppe 1

Pulmonal hypertensive Gefäßerkrankung

- Bei biventrikulärer Zirkulation: mPAP ≥ 20 mmHg; PAWP < 15 mmHg; PVR Index $\geq 3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$
- Bei monoventrikulärer Zirkulation: PVR Index $\geq 3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ oder transpulmonaler Gradient von > 6 mmHg

Tabelle 1 Definitionen der PH und PHVD in der Pädiatrie modifiziert nach Hansmann et al (3).; Daten von Simonneau et al. (25) und Cerro et al. (24)

2.2.1 Klassifikation/ Einteilung

Die pulmonale Hypertonie ist eine Diagnose mit unzähligen unterschiedlichen Ursachen und Pathogenesen. In der Pädiatrie ist sie zumeist durch das Vorhandensein einer präkapillaren PH im genaueren einer pulmonal-**arteriellen** Hypertonie (PAH) charakterisiert. (8) Die Klassifikation des WSPH wurde dazu entwickelt die unterschiedlichen Mechanismen und Erkrankungen, die in Zusammenhang mit PH stehen, in Gruppen zu kategorisieren. Jede Gruppe verbindet Gemeinsamkeiten aus Pathogenese, klinischer Präsentation und Therapiemaßnahmen. Diese Einteilung soll als Hilfestellung für das klinische Handling der Betroffenen dienen. Beim zweiten WSPH wurde erstmalig eine Klassifikation entwickelt, die seitdem auf jedem weiteren Symposium überarbeitet und aktualisiert wurde. (25, 27) Die Nizza Klassifikation von 2018 (25) gliedert sich in 5 unterschiedliche Hauptgruppen mit jeweils einigen Untergruppen auf. Die Gruppen sind klassifiziert als

- 1.) *Pulmonal arterielle Hypertonie,*
- 2.) *PH durch Linksherzerkrankungen,*
- 3.) *PH durch Lungenerkrankungen und oder Hypoxie,*
- 4.) *PH durch arterielle Verschlüsse*
- 5.) *PH durch multifaktorielle Mechanismen*

.....und sind in Abbildung 1 mehr im Detail angeführt.

Die WSPH Klassifikation galt ursprünglich als Einteilung für Erwachsene. Obwohl die groben Kategorien auch für Kinder von Relevanz zu sein scheinen, gibt es einige Aspekte der pädiatrischen PH, welche in den Klassifikationen vor 2013 nicht oder zu wenig beachtet wurden. Zu den Unterscheidungsmerkmalen zwischen pädiatrischen und adulten PatientInnen zählen unter anderem die Beeinträchtigung des sich noch entwickelnden Lungenkreislaufes bei jungen PatientInnen und eine häufige Assoziation der PH mit syndromalen, chromosomalen, oder genetischen Anomalien, welche eine multifaktorielle Genese des PH verursachen können. Bei Kindern existieren wesentlich mehr Erkrankungen, die als Auslöser einer PH agieren können. (4) Daher wurde im fünften Symposium in Nizza 2013 erstmalig eine eigene pädiatrische Task Force ins Leben gerufen, um mehr relevante Faktoren aus der Pädiatrie in die Klassifikation miteinfließen zu lassen. Mitunter erwirkten sie eine Beachtung

einiger neuer genetischer Mutationen als Ursache für die PH Entstehung. Weiter wurde die persistierende PH des Neugeborenen (PPHN) zu einer eigenen Subgruppe der Gruppe eins modifiziert. Es wurde in Gruppe drei (PH durch Lungenerkrankungen/Hypoxie) die Relevanz von Lungenentwicklungsschäden wie Zwerchfellhernien und Bronchopulmonaler Dysplasie betont. Zudem ist detaillierter auf die Pathogenese von PH bedingt durch/assoziiert mit kongenitalen Herzerkrankungen eingegangen worden. (23)

Die herausragenden Neuerungen der 2018 Klassifikation waren die Senkung des unteren Limits für den pulmonalarteriellen Druck auf 20 mmHg und die Einführung eines Grenzwertes für den pulmonalvaskulären Widerstand zur Definition eines präkapillären PH. Diese Einteilung war in der Pädiatrie bereits angewendet worden. Wie oben bereits erwähnt wurde es sich für eine gemeinsame Klassifikation von Erwachsenen und Kindern ausgesprochen. (4)

Im Gegensatz dazu hat das Pulmonary Vascular Research Institute 2011 eine Klassifikation spezifisch für die Einteilung von PH/ PHVD bei Kindern entwickelt. Cerro et al. (20) teilen in der Panama Klassifikation die PHVD in zehn Hauptgruppen ein, die wesentlich von der Nizza Klassifikation abweichen. In ihrer Klassifikation unterscheiden sie zwischen PVD mit PH und ohne PH und gehen auf die heterogenen Ätiologie der pädiatrischen PH ein. (5) (siehe Abbildung 2)

In der weiteren Arbeit wird die Nizza Klassifikation von 2018 verwendet. Aufgrund ihres Überwiegens in der pädiatrischen Population (9) wird der Begriff Pulmonale Hypertonie fortan synonym mit präkapillarer pulmonaler Hypertonie/ PAH verwendet.

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 1.4 PAH associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomatosis; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Category	Description
1	Prenatal or developmental pulmonary hypertensive vascular disease
2	Perinatal pulmonary vascular maladaptation
3	Pediatric cardiovascular disease
4	Bronchopulmonary dysplasia
5	Isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (isolated pediatric PAH)
6	Multifactorial pulmonary hypertensive vascular disease in congenital malformation syndromes
7	Pediatric lung disease
8	Pediatric thromboembolic disease
9	Pediatric hypobaric hypoxic exposure
10	Pediatric pulmonary vascular disease associated with other system disorders

Abbildung 2: Klinische Klassifikation der PHVD; Panama 2011 (24)

2.2.2 Diagnostik

Ist der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie gegeben, sollten PatientInnen möglichst in einem multidisziplinären Zentrum für pädiatrische PH untersucht und evaluiert werden. (3, 10) Diese müssen zumindest kardiologische, pulmonale und radiologische Expertise aufweisen können. (12) Bedingt durch die Vielzahl an Ursachen für die PH ist es wichtig eine methodische und umfassende Diagnosestellung durchzuführen, um die richtige Diagnose und Schwere der Erkrankung feststellen zu können. Dabei sei erwähnt, dass Individuen mehr als einen zugrundeliegenden Auslöser für die PH aufweisen können. (4, 12)

Essentieller Teil der erstmaligen Untersuchung eines suspeziierten PH sind eine umfassende medizinische Anamnese und klinische Untersuchung, die Einteilung in eine Funktionsklasse der Weltgesundheitsorganisation (WHO FC), sowie die Einschätzung der kardialen Funktion mittels Durchführung eines EKG und einer detaillierten Echokardiographie. Diese und weitere diagnostische Mittel und Untersuchungen, welche darauf anschließend durchgeführt werden sollten, werden im Folgenden kurz besprochen. (3, 10) Die invasive Herzkatheteruntersuchung stellt den Goldstandard zur Definition einer PH dar und ist für die eindeutige Diagnosestellung von PH bzw. PHVD notwendig. Zudem dient sie der Durchführung der Gefäßreaktivitätstestung. (4, 3, 12) Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt eine wichtige, leicht zugängliche, nicht-invasive Methode zur Diagnostik und Untersuchung von PatientInnen mit PH dar. (8) Sie wird im Hauptteil dieser Arbeit behandelt und ist daher hier nicht im Detail angeführt.

2.2.2.1 Klinik und Funktionelle Klasse (FC)

Die klinische Präsentation der PH ist meist unspezifisch und liegt entweder der Rechtsherzbelastung oder der auslösenden Erkrankung zugrunde. Zu den Symptomen gehören eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, fehlendes Wachstum, Belastungsdyspnoe, Schwäche, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und weitere. (12, 6, 28) Die WHO Functional Class (WHO FC) ist das gängigste funktionelle Klassifikationsschema in der Anwendung für Erwachsene und Kinder. (10) Hierbei werden PatientInnen nach ihrem Befinden und der körperlichen Konstitution in vier Gruppen/Grade eingeteilt. (12) Obwohl die WHO FC nicht spezifisch für Kinder entworfen wurde, konnte kürzlich gezeigt werden, dass sie einen geeigneten Prognosefaktor für das Transplantations-freie Überleben von Kindern mit PH darstellt. Die WHO FC kann in Studien als Stellvertreter für das generelle Überleben agieren und dient als zuverlässiges Behandlungsziel für PatientInnen. (10, 1, 4) Anzumerken sei eine kritische Sicht auf die WHO FC bei sehr jungen Kindern oder Kindern mit Entwicklungsverzögerung, da ihre Anwendung in diesen Fällen erschwert oder nicht möglich ist. (8)

2.2.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG können Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie und RA Vergrößerung, etwaige Repolarisationsstörungen, ein Rechtsschenkelblock, oder auch Rhythmusstörungen auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen. (28) Die Abweichung der elektrischen Achse nach rechts ist aufgrund der physiologischen eher rechten Achsenlage bei Kindern weniger aussagekräftig als bei Erwachsenen. (8) Zu betonen ist, dass ein altersgerechtes, unauffälliges EKG allein kann aufgrund von mangelnder Sensitivität und Spezifität eine pulmonale Hypertonie jedoch nicht ausschließen. (10, 3, 12)

2.2.2.3 Labor

Laborparameter sind einfach durch eine Blutprobe zu gewinnen und werden vielfach in der PH studiert. (4) Trotzdem gibt es nicht den einen absolut PH-spezifischen Parameter. (12) Zwei Laborwerte finden in der Pädiatrie weitläufig Anwendung: NT-proBNP und Harnsäure. Beiden konnte ein starker und konstanter Zusammenhang mit dem Überleben von Kindern mit PH nachgewiesen werden. (4) Der Biomarker NT-proBNP gibt bei Erhöhung Aufschluss über eine kardiale Ventrikelbelastung und eignet sich sehr gut zur Risikostratifizierung von

PatientInnen. (3, 4) Es wird empfohlen diese Serummarker regelmäßig (üblicherweise in 6-12-monatigen Abständen) zu evaluieren. (3, 14)

2.2.2.4 6 Minuten Gehtest und Spiroergometrie

Der 6 Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie sind Testverfahren zur Beurteilung der Belastungsfähigkeit von PatientInnen. Ihre regelmäßige Durchführung bei pädiatrischen PH-PatientInnen gibt Aufschluss über die körperliche Leistungsfähigkeit der Kinder. Ihre Ergebnisse können dazu genutzt werden den Therapieerfolg einzuschätzen. (4, 10, 28) Zur Durchführung des 6 Minuten-Gehtests sollen die Kinder über die Dauer von sechs Minuten ohne Pause oder Unterbrechung in der für sie schnellstmöglichen Geschwindigkeit (ohne zu laufen oder zu rennen) auf einer Ebene entlang gehen. Danach wird die von ihnen zurückgelegte Distanz gemessen und mit Referenzwerten verglichen. (29, 28) Während der Untersuchung werden EKG und Sauerstoffsättigung überprüft. Zudem wird vor und nach dem Test die Atemfrequenz und der Blutdruck evaluiert. (28) Im Vergleich dazu handelt es sich bei der Spiroergometrie um eine Testung der maximalen Leistungsfähigkeit. Hierbei werden mittels Fahrrad oder Laufband Ergometrie plus zusätzlicher Spirometrie Parameter des Herz-Kreislauf-Systems und der Atmung und des Energiestoffwechsels erhoben. (28) Im Gegensatz zu den Erwachsenen mit PH gibt es jedoch noch keine ausreichende Evidenz über die prognostische Aussagekraft der Testung bei Kindern. Das Alter der Kinder stellt eine Einschränkung für die Testdurchführung dar. Erst für Kinder ab sechs Jahren für den Gehtest oder noch höherem Alter und Entwicklungsstand für die Spiroergometrie, ist die Umsetzung der Testungen möglich. (4, 3, 28)

2.2.2.5 Thorax-Röntgen/Computertomographie (CT)

/Magnetresonanztomographie (MRT)

Es wird empfohlen in der Erstuntersuchung ein Thoraxröntgen durchzuführen. (30) Im Thorax Röntgen kann je nach Stadium der Erkrankung eine Verbreiterung der Hilusgefäße und ein prominentes Pulmonalissegment erkannt werden. Die Gefäßzeichnung bricht zur Peripherie hin oft ab („pruning“). Bei der Betrachtung des Herzes können bei PatientInnen mit vorgeschrittener PH eine Vergrößerung von RA und RV gefunden werden. Bei akuter Exazerbation findet man Zeichen eines Lungenödems im Röntgen. (10, 28) Von wiederholten Thoraxröntgen im

Krankheitsverlauf wird ohne begründete Indikation abgeraten. Sie können nicht zur Krankheitseinschätzung herangezogen werden. (10, 3)

Die CT Untersuchung mit Angiographie dient in erster Linie dem Nachweis einer parenchymalen Lungenerkrankung als Ursache für eine sekundäre PH, mehrfachen pulmonal arteriellen Embolien im Hintergrund thromboembolischer Erkrankungen, oder pulmonalvaskulärer Veränderungen. (10, 14, 12) Für PatientInnen in der Evaluation zu einer möglichen Lungentransplantation ist die Durchführung einer Thorax CT Untersuchung ebenso indiziert. (3)

Das kardialen MRT kann Informationen über die Ventrikelfunktion, den Blutfluss, die myokardiale Masse und die Durchblutung der Lungen geben und ist daher gut als nichtinvasive Untersuchungsmethode bei Erstdiagnose der PH geeignet. Sollte die MRT jedoch nicht ohne eine Sedierung durchgeführt werden können, müssen Risiko und Nutzen gewissenhaft abgewogen werden. Aufgrund seiner sehr guten Reproduzierbarkeit ist das kardiale MRT auch in den regelmäßigen Follow-up Untersuchungen der PatientInnen anwendbar und liefert wichtige prognostische Aussagen für die PatientInnen. (10, 3, 14, 12)

2.2.2.6 Invasive Katheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung ist immer noch der Goldstandard für die definitive Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie. (3, 4, 28) Sie ist, mit nur wenigen Einschränkungen, für jedes Kind mit suspeziiertem PH die initiale Durchführung eines Herzkatheters vor erstmaligem Therapiebeginn indiziert. Zu den Ausnahmen zählen Kinder in zu schlechtem Zustand oder Neugeborene mit ausgesprochen niedrigem Körpergewicht, hier kann die Untersuchung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. (3, 5) Um die Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten, soll der Herzkatheter immer in einem erfahrenen pädiatrischen PH Zentrum durchgeführt werden. (3, 4, 12) Teil der Untersuchung ist sowohl die Evaluierung des rechten als auch jene des linken Herzens. Es werden hämodynamische Parameter, Druckwerte und der pulmonalvaskuläre Widerstand gemessen. (10, 28) Als ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung gehört die Testung der Gefäßreagibilität (AVT= „acute vasodilator testing“) zur Herzkatheteruntersuchung dazu. Sie dient dazu Kinder zu identifizieren, die von einer Behandlung mit Kalziumkanalblockern profitieren können. (3, 4) Dieses PatientInnenkollektiv wurde in der Nizza Klassifikation von 2018 in einer eigenen Klassifikationsuntergruppe der Gruppe 1 PAH (Gruppe 1.5. „PAH long-term

responders to calcium channel blockers“) zusammengefasst. (25) Hierbei werden standardisierte Vasodilatoren, wie NO, verabreicht und die Reaktion darauf beobachtet. (28) Für ein positives Ergebnis der AVT werden entweder die Sitbon Kriterien (31) oder die Barst Kriterien (32) herangezogen, hier sind sich WSPH und EPPVDN über die bessere Vorgehensweise uneinig. Während das WSPH 2018 (4) die Sitbon Kriterien (mind. 10mmHg Abfall des mPAP unter 40 mmHg bei gleichbleibenden CO) (31) empfiehlt, sehen die Mitglieder der EPPVDN in ihrem 2019 Konsensus Statement (3) hierfür nicht ausreichend Evidenz für die Kinder und sprechen sich für die Weiterverwendung der älteren Barst Kriterien (mind. 20 prozentiger Abfall des mPAP und der PVR/SVR Ratio ohne CO Abfall) (32) aus.

2.2.3 Therapieansätze

Bedingt durch neue Therapeutika und aggressive Behandlungsstrategien hat sich ein den letzten Jahren die Prognose und das klinische Befinden von Kindern mit PAH deutlich verbessert. (4, 14) Die rasante Forschung im Bereich der Pulmonalen Hypertonie hat dazu geführt, dass mittlerweile fünf unterschiedliche Wirkstoffgruppen zur spezifischen PH Therapie für Erwachsene zugelassen sind. Bei der Therapie von Kindern hingegen, sind aufgrund eines Mangels an randomisiert kontrollierten Studien und zu geringer Datenlage bisher nur zwei Wirkstoffe offiziell von regulatorischen Agenturen zugelassen worden (das wären: Sildenafil und Bosentan). (14) Die Therapiealgorithmen und Dosierungsvorschläge für die pädiatrische pulmonale Hypertonie basieren daher zum größten Teil auf dem Konsens von ExpertInnen und deren Erfahrungen, sowie den Erkenntnissen von Studien mit erwachsenen ProbandInnen. Die pädiatrie-spezifische Datenlage besteht im wesentlichen aus kleinen Beobachtungsstudien und wenigen randomisiert kontrollierten Studien. Häufig wird auf den off-label use von Medikamenten zurückgegriffen. (4, 14, 1, 5) Die derzeitige Studienlage stellt eine große Limitation für die individuell richtige Therapie der PatientInnen dar. (4, 14, 1)

Bei der Therapie der PH kann zwischen Allgemeinmaßnahmen mit unspezifischer Begleitmedikation, die unter anderem aus den gängigen Medikamenten der Herzinsuffizienztherapie besteht, und der spezifische PAH gezielten Pharmakotherapie unterschieden werden. (33) Diese spezifische PAH Therapeutika setzen direkt an pathogenetisch relevanten Signalwegen an. (12)

Es sind drei unterschiedliche Ansatzpunkte und Signalwege bekannt, auf welche die Wirkstoffgruppen der spezifischen PH Therapie abzielen:

1) NO/cGMP Signalweg und Phosphodiesterase 5 Inhibitoren (PDE 5 Inhibitoren)

Die PDE5 ist ein membrangebundenes Enzym, welches für den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zuständig ist. Sie ist stark in den glatten Muskelzellen des Lungenkreislaufes exprimiert und bei PH-PatientInnen besonders aktiv. Eine Hemmung der PDE5 führt zu einem verlangsamten Abbau von cGMP und der damit einhergehenden verlängerten Wirkung von NO. Somit erzielen PDE5 Inhibitoren eine Vasodilatation im Lungenkreislauf. Weiters wird ihnen eine antiproliferative Wirkung zugeschrieben. (12, 34) Beobachtungsstudien über die Behandlung mit dem PDE 5 Inhibitor Sildenafil von Kindern weisen, ähnlich wie bei den Erwachsenen belegt, auf einen Nutzen für die Hämodynamik und körperliche Fitness hin. (6)

In den ersten pädiatrischen randomisiert kontrollierten Studien für die Therapie von Kindern mit PAH (STARTS 1 und STARTS 2) wurde Sildenafil zur Erstbehandlung von pädiatrischen PatientInnen untersucht. Sie unterstützen weiter die Sicherheit und Sinnhaftigkeit des Wirkstoffes bei Kindern.

Sildenafil ist von der European Medicines Agency (EMA) und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als Wirkstoff für die pädiatrische PH zugelassen. (14, 34)

2) Endothelin 1 Signalweg und Endothelin 1 Rezeptorantagonisten

Endothelin ist ein vasokonstriktorisches Peptid mit mehreren Isoformen. Endothelin 1 setzt an Rezeptoren (ETA und ETB) der glatten Muskelzellen des Lungenkreislaufs an. Die Plasmaspiegel von Endothelin 1 sind bei PH-PatientInnen erhöht und der Signalweg spielt vermutlich eine wesentliche Rolle in der Krankheitsentstehung. Endothelin 1 Rezeptoragonisten blockieren die vasokonstriktorische Wirkung von ET1. Bosentan ist ein dualer ET Rezeptorantagonist, der den Druck und Widerstand in den Pulmonalarterien senkt. Eine Reihe von randomisiert kontrollierten Studien

an Kindern (u.a. FUTURE 2 und BREATHE 3), die die Wirksamkeit von Bosentan bestätigten, führten zur Zulassung des Medikaments für Kinder durch die EMA und FDA. (14, 12, 34)

3) Prostacyclin Signalweg und Prostacyclin Analoga

Prostacycline werden von Endothelzellen exprimiert. Bei erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen mit schwerer PH wurde ein Mangel der Prostacyclin Synthetase im Lungenkreislauf festgestellt.

Prostacyclin (und Prostacyclin Analoga) haben durch Aktivierung des Prostacyclinrezeptors einen vasodilatatorischen Effekt. Weiters sind sie die effektivsten endogenen Hemmer der Plättchenaggregation. Zudem scheinen Prostacycline einen antiproliferativen Effekt auf glatte Muskelzellen der Gefäßwände zu haben und weisen vermutlich eine anti-inflammatorische Wirkung auf. (14, 12, 6, 28) Prostacyclin und Prostacyclin Analoga beeinflussen den cyclo-AMP Signalweg, um den pulmonalarteriellen Druck zu senken. (34) Abhängig vom Risikostatus der Kinder werden Prostacyclin Analoga inhalatorisch (u.a. Treprostinil, Illoprost), intravenös (z.B. Epoprostenol) und auch oral (u.a. Selexipag) zur PH Therapie in sogenanntem off-label use angewendet.

Die Ziele der spezifischen PH Therapie sind das Herbeiführen einer pulmonalarteriellen Vasodilatation, eine Drucksenkung und Unterstützung des RV, das Verhindern einer koronaren Ischämie oder Herzinsuffizienz sowie die Verbesserung der klinischen Symptomatik der PatientInnen. (14) Parameter zur Einschätzung des Therapieerfolgs sind mangels pädiatrischer Daten schwierig zu definieren. Die WHO FC, verschiedene Echoparameter (wie z. B.: TAPSE), Biomarker (wie z.B.: NTproBNP), eine klinische Verschlechterung und der 6 Minuten Gehstest sind Parameter, die vermutlich gut geeignet sind um den Therapieerfolg/-misserfolg einzuschätzen. (4, 3) Angelehnt an die Richtlinien für Erwachsene (12) wird das Erreichen eines niedrigen Risikostatus in der Anwendung des WSPH Risiko Tools als Hauptziel für die medikamentöse Therapie angeregt. (33) (Risikodeterminanten siehe Abb.3)

Lower Risk	Determinants of Risk	Higher Risk
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
No	Progression of symptoms	Yes
No	Syncope	Yes
Normal (height, BMI)	Growth	Failure to thrive
I, II	WHO functional class	III, IV
Minimally elevated for age or not elevated	Serum NT-proBNP	Greatly elevated for age >1200 pg/mL (>1yr old) Rising NT-proBNP level
Minimal RA/RV enlargement No RV systolic dysfunction RV/LV e.s. ratio < 1 (PSAX) TAPSE normal (z > -2) S/D ratio <1.0 (TR jet) PAAT > 100 ms (>1yr old)	Echocardiography, CMR	Severe RA/RV enlargement RV systolic dysfunction RV/LV e.s. ratio >1.5 (PSAX) TAPSE ↓↓ (z < -3) S/D ratio >1.4 (TR jet) PAAT <70 ms (>1yr old) Pericardial effusion
CI >3.0 l/min/m ² mRAP <10 mm Hg mPAP/mSAP <0.5 Acute vasoreactivity +	Invasive Hemodynamics	CI <2.5l/min/m ² mRAP >15 mm Hg mPAP/mSAP >0.75 PVRi >15 WU · m ²

Abbildung 3: Risikodeterminanten (3)

Die pädiatrische Task Force des World Symposium of Pulmonary Hypertension hat 2018 (4) einen aktualisierten Algorithmus für die Therapie der PH abhängig von der WHO Risikoeinteilung publiziert. Diese, seine Vorgängerversion des World Symposium 2013 (1) und abgeänderte Versionen (3) werden umfassend in der Literatur angewendet und akzeptiert. (5, 33, 34) Für die folgenden Bearbeitungen in dieser Arbeit wird der rezenteste Therapiealgorithmus, des European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network von Hansmann et al. (3) herangezogen. (siehe Abb. 4)

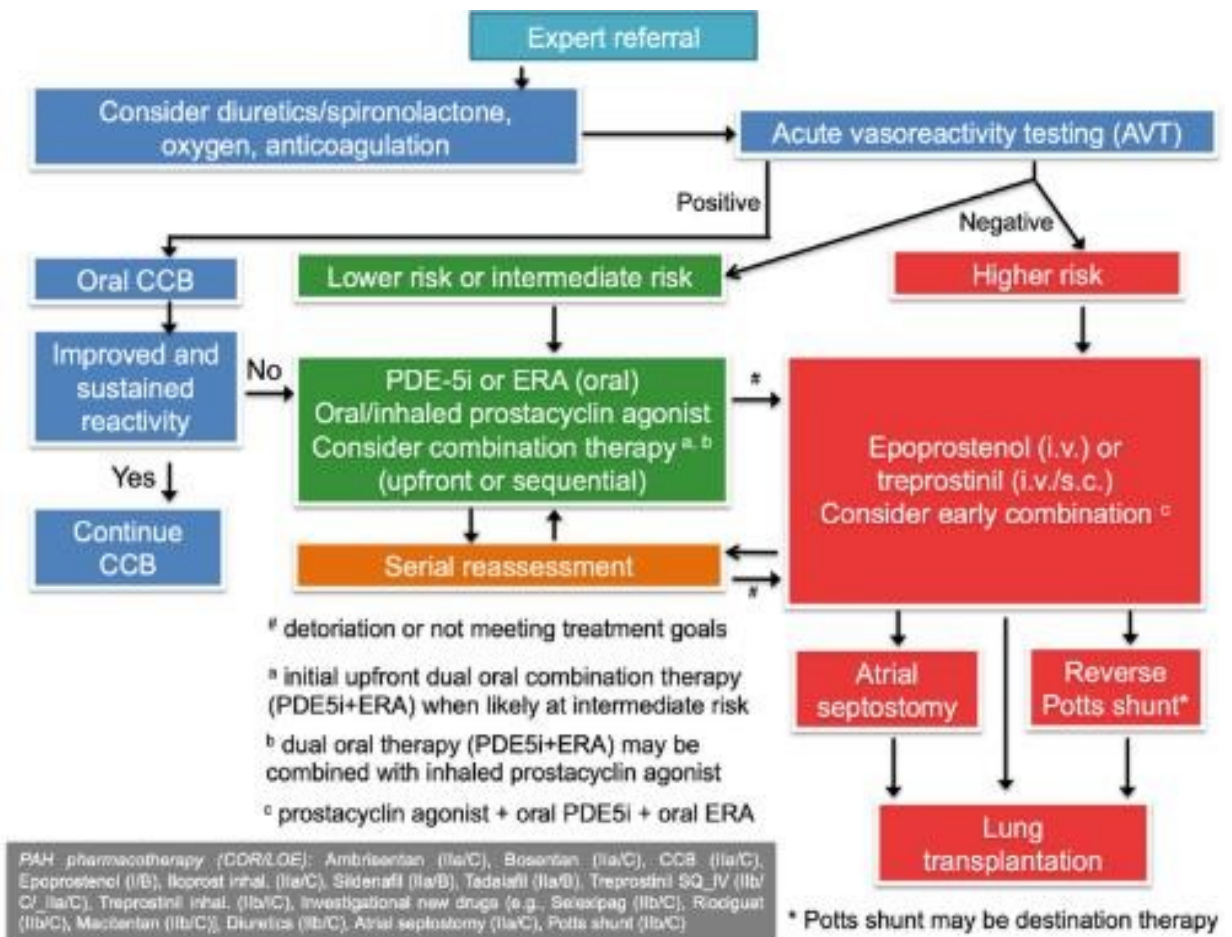


Abbildung 4: Diagnosealgorithmus; Hansmann, Koestenberger (3)

Kinder mit vermutetem oder bereits bestätigtem PH sollten immer in einem ExpertInnenzentrum evaluiert und therapiert werden. (3) Die Begleitmedikation mit Diuretika, Sauerstoff, Antikoagulantien und Digoxin muss für jedeN ErkrankteN individuell erwogen werden. (4) Vor Therapiebeginn ist es etabliert mittels Herzkatheter eine akute Gefäßreagibilitätstestung (AVT= acute vasodilator testing) mit inhalativem NO durchzuführen. Die Kriterien für eine positive AVT werden im Detail andernorts besprochen (Abfall des mPAP von über 20 Prozent/ 10mmHg bei erhaltenem Cardiac Output siehe (33)). Kinder, die eine positive Gefäßreagibilität in der Herzkatheter-Testung nachweisen, sollten primär mit Calciumkanalblockern (CCBs) therapiert werden. (4, 3) Unkontrollierte open label Studien zeigen bei Erwachsenen und Kindern eine Verbesserung der Hämodynamik und des Überlebens durch die Behandlung mit CCBs. Jedoch nimmt das Ansprechen auf diese Medikation bei einem signifikanten Teil der PatientInnen im Laufe der Therapie ab, oder wird vollständig verloren. (6) Daher ist eine ständige Reevaluation der Wirksamkeit und gegebenenfalls eine

Zusatzmedikation mit oder ein Umstieg auf spezifische PAH Therapeutika durchzuführen. (4, 34) Durch ihre negative inotrope Wirkung sind CCBs bei herzinsuffizienten PatientInnen unabhängig des Ergebnisses der Gefäßreagibilitätstestung kontraindiziert. (5) Die derzeit empfohlenen Wirkstoffe sind Amlodipin und Nifedipin. (3)

Bei Kindern mit negativer AVT ist die Therapie mit Kalziumkanalblockern kontraindiziert und schädlich. (4, 3) Hier sollte die spezifische PH Therapie abhängig von der Risikostratifizierung stattfinden. Basierend auf McLaughlin et al.(35) werden unterschiedliche Kriterien zur Eingliederung in die Gruppen hohes Risiko, mittleres Risiko und niedriges Risiko publiziert und zur Einteilung herangezogen. Die mittleres-Risiko Gruppe ist sehr weit und heterogen, daher hier nicht genauer spezifiziert. (4, 5, 3) Die Determinanten zur Risikoeinschätzung werden in Abbildung 4 von Hansmann et al. (3) genauer angeführt. PatientInnen mit niedriger oder mittlerer Risikobewertung werden primär mit oraler Monotherapie behandelt. Hierzu werden entweder PDE-5i (u.a. Sildenafil) oder ERA (u.a. Bosentan) angewendet. Es kann auch eine direkte orale Kombinationstherapie beider Wirkstoffe, vor allem bei mittlerem Risiko PatientInnen (3), erwogen werden. Zusätzlich können inhalative Prostacyclinanaloga (z.B.: Illoprost, Treprostinil) von Vorteil sein. Kinder und Jugendliche mit hohem Risikoprofil und WHO FC III-IV sollten ehestmöglich intravenöse Prostacyclinanaloga (z.B.: Epoprostenol) als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Wirkstoffen verabreicht bekommen. Bei nicht Ansprechen der Medikation und Verschlechterung des Zustandes oder Verbleib in der Hochrisikogruppe ist eine frühe Erwägung einer Lungentransplantation oder chirurgischer/ interventioneller Überbrückungseingriff wichtig. (4, 3) Hierzu kommen die Atriale Septostomie, der Reverse-Potts Shunt und die mono/bilaterale Lungentransplantation in Frage. (14) Da der Therapieerfolg und der PatientInnenstatus sich kontinuierlich verändern können, ist es unverzichtbar die Behandlungsstrategie regelmäßig neu zu evaluieren. (4, 6, 3)

2.3 Transthorakale Echokardiographie

Die Pulmonale Hypertonie kann nur über eine Herzkatheter Untersuchung definitiv diagnostiziert werden, jedoch stellt die Echokardiographie die wichtigste nicht-invasive Methode zur Detektion eines vorliegenden PH dar. (7, 8) Sie ist meist das erste diagnostische Mittel bei dem Verdacht auf einen PH und sollte auch immer durchgeführt werden. (14, 5, 12) Die Echokardiographie ermöglicht die Einschätzung von Funktion und Struktur des Herzes. Zudem liefert sie Berechnungen über die pulmonale Hämodynamik. Die Echokardiographie ist kostengünstig, breit zugänglich und wird meist auch von Kindern sehr gut toleriert. (4, 14, 7, 8)

Sie präsentiert sich daher nicht nur für die initiale Untersuchung bei Verdacht auf Vorliegen eines PH, sondern auch für das Follow-Up und das Abschätzen eines Therapieerfolges bei PatientInnen mit PH, als ein vielversprechendes Tool. Auch zur klinischen Kontrolle von PatientInnen mit erhöhtem Risiko, für das Entstehen einer PH kann die Echokardiographie genutzt werden. (7, 8)

Das zu starke Verlassen auf einzelne echokardiographische Parameter, fehlerhafte Berechnungen von Druckwerten und die unterschiedlichen Pathophysiologien in der Entstehung von PH (damit einhergehende Unterschiede in Genauigkeit von Parametern), können zu Missinterpretation führen und können die Validität der Echokardiographie in ihrer Anwendung zur Einschätzung von pädiatrischen PatientInnen mit PH beeinträchtigen. (14, 10) Zudem kann das Ergebnis und die Interpretation der Echokardiographie stark mit den jeweilig untersuchenden pädiatrischen KardiologInnen variieren. (4)

In diesem Kapitel sollen die Grundlagen der Untersuchungsmethode Echokardiographie und ihre standardisierten Schritte besprochen werden. Die speziell für die Diagnostik einer PH relevanten Untersuchungen und Parameter werden im Hauptteil erklärt und diskutiert.

2.3.1 Technische Grundlagen

Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht invasive bildgebende Methode in der Kinderkardiologie. (28) Es handelt sich dabei um eine Schnittbilddiagnostik des Herzes, die Ultraschallwellen mit Frequenzen ober der menschlichen Hörschwelle (zwei bis zehn Megahertz) verwendet. (22, 36)

Diese Schallwellen werden durch Anlegen von Spannung an piezoelektrische Kristalle im Schallkopf erzeugt. Sie werden im Gewebe absorbiert, gestreut und reflektiert. An der Grenzfläche von zwei Gewebearten mit unterschiedlicher Schalldichte (Impedanz), wie zum Beispiel Blut und Muskel, werden die Ultraschallwellen reflektiert. Die zurückreflektierten Schallwellen werden von den piezoelektrischen Kristallen im Schallkopf registriert und dann bezüglich ihrer Laufzeit und ihrer Amplitude analysiert. So kann ein Bild generiert werden. (15, 18, 22, 36)

Es kann zwischen unterschiedlichen Darstellungsarten gewählt werden.:

Die zweidimensionale Schnittbilddarstellung mittels unterschiedlich heller Punkte am Bildschirm stellt die Grundlage der echokardiographischen Untersuchung dar. Sie wird als **B-Mode** bezeichnet (b für brightness=Helligkeit).

Zur zeitabhängigen Darstellung von sich bewegenden Herzstrukturen (beispielsweise Klappen) und zur Größenabmessung (Ventrikeldicke) eignet sich eine eindimensionale Ultraschallmethode, der **M-Mode** (M für motion=Bewegung). Hierbei werden Schallwellen einer Schnittlinie gegen die Zeit aufgetragen dargestellt. (18, 28, 36)

Mit modernen Ultraschallgeräten gibt es auch die Möglichkeit eine dreidimensionale Darstellung des Herzes zu erhalten (**3D-Echokardiographie**). (28)

2.3.1.1 Doppler-Prinzip und Dopplerechokardiographie

Das Doppler-Prinzip beschreibt eine Frequenzverschiebung der Schallwellen, wenn sich die Schallquelle zu oder von ihrem Empfänger bewegt. Diese Frequenzverschiebung ist proportional zu der Geschwindigkeit der Schallquelle. Der Doppler-Shift kann in einem Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm aufgetragen werden.

In der Echokardiographie kann der Dopplereffekt genutzt werden um die Geschwindigkeit und Richtung von sich bewegenden Erythrozyten, an denen die Schallwellen reflektiert werden, zu messen. So kann man die Blutflussgeschwindigkeit einschätzen.

Die Verlässlichkeit der Messung ist von dem Winkel der Messung abhängig. Die Messung muss möglichst achsengerecht die Schallquelle anloten, um ein verwertbares Messergebnis zu erhalten. Der Schallkopf sollte also möglichst parallel zum Blutfluss aufgesetzt werden und das Blut zum Schallkopf hin oder von

ihm wegfließen. Der Doppler-Shift verändert sich bei nicht achsengleicher Ausrichtung mit dem Kosinus des Anschallwinkels. Eine Abweichung von über dreißig Grad, ist daher schon nicht mehr für die Messung sinnvoll einzusetzen. (28, 36)

Die in der Echokardiographie am häufigsten eingesetzten Doppler-Methoden sind:

a.) pw-Doppler (pulsed wave)

Bei der pw-Dopplermethode sendet und empfängt der Schallkopf abwechselnd die Schallwellen, fungiert also gepulst. Nach kurzem aussenden der Schallwellen, schaltet der Schallkopf sogleich auf Empfänger um und wartet mit der Aussendung eines neuen Signals bis die Reflexion der ersten Schallwelle wieder zurückgelangt ist. So kann mithilfe des pw-Doppler in einer spezifischen Tiefe (dem sample volume) der Dopplershift gemessen, und die Flussgeschwindigkeit festgestellt werden. Man kann also zum Beispiel die Flussgeschwindigkeit direkt über der Trikuspidalklappe messen. Strömungen, die auf den Schallkopf zufließen werden über der Mittellinie, Strömungen, die von dem Schallkopf weggerichtet sind unter der Mittellinie aufgetragen.

Der große Nachteil dieser Dopplermethode liegt darin, dass zu hohe Strömungsgeschwindigkeiten nicht korrekt dargestellt werden können. Dies geschieht sobald die Frequenz des Dopplershifts, die Frequenz der Pulsrepetitionen überschreitet und wird Nyquist-Effekt genannt. Die Pulswelle wird dann auf der falschen Graph Seite abgebildet und kann nicht mehr zuverlässig eingeordnet werden. (28, 36)

b.) cw-Doppler (continuous wave)

Bei der continuous wave Methode werden, im Unterschied zum pw-Doppler, durchgehend Schallwellen ausgesendet und auch empfangen. Es werden alle Doppler-Signale entlang der Schalllinie registriert. Dadurch ist es nicht möglich die Flussgeschwindigkeiten, einem speziellen Punkt entlang des Schallstrahls zuzuordnen. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass auch sehr hohe Maximalgeschwindigkeiten abgebildet werden können. (28, 36)

c.) Farbdoppler (FKDS)

Beim Farbdopplerbild kommt es zur Kombination eines B-Mode Bildes mit der Kodierung des pw-Dopplers. Strömungen zum Schallkopf hin werden im Bild rot dargestellt, jene sich vom Schallkopf entfernende blau. Turbulenzen erscheinen grün oder mosaikfarben. (28)

d.) Gewebsdoppler.

Zudem findet, vor allem zur Einschätzung der Diastolischen Funktion beider Ventrikel, der **Gewebedoppler** immer häufiger klinische Anwendung und ist Bestandteil moderner intensiver Forschung. Es werden dabei die langsamen Muskelgewebe Bewegungen unter Anwendung von speziellen Geschwindigkeits- und Amplitudenfiltern aufgezeichnet. (28) Mittels pw-Doppler werden die Geschwindigkeiten des Myokards in unterschiedlichen Herzarealen (z.B. am Annulus der Trikuspidal- und Mitralklappe oder am Interventrikularseptum) gemessen. Dabei können drei Ausschläge ausgemacht werden. S` repräsentiert die Spitzengeschwindigkeit in der Systole. Die Spitzengeschwindigkeiten des Myokards in der Diastole werden als E` (frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit) und A` (enddiastolische Spitzengeschwindigkeit) abgebildet. (siehe Abb. 5) (37)

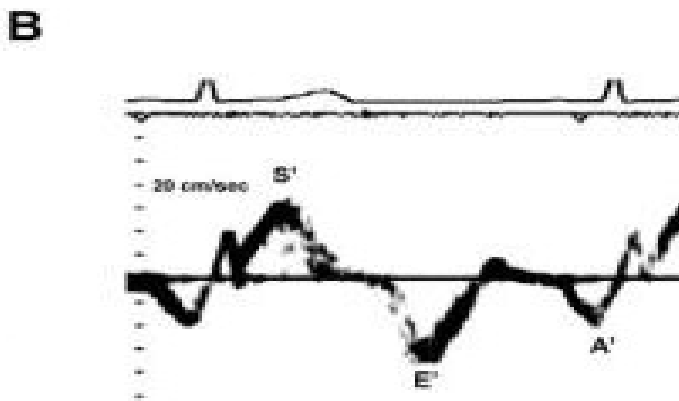


Abbildung 5: Gewebedopplergeschwindigkeiten; Lammers (37)

2.3.2 Schnitte

Über gewisse Zugangswege (Schallfenster) kann das Herz aus verschiedenen Richtungen betrachtet werden, ohne dass die Schallwellen zu stark von Lungen oder Knochengewebe abgeschwächt werden. Es gibt einige Standardschnitte, die Bestandteil einer jeden echokardiographischen Untersuchung sind und in denen die unterschiedlichen Messungen durchgeführt werden. (15, 36) Sie sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden. Die unterschiedlichen Messungen, vor allem jene die für die Diagnostik des PH empfohlen werden, werden im Rahmen des Hauptteils genauer erklärt und hinsichtlich ihrer Bedeutung evaluiert.

2.3.2.1 Links parasternale Ebene

Lange Achse

Die Schallsonde wird im zweiten oder dritten Intercostalraum direkt am linken Sternumrand angesetzt. Die Markierung zeigt in Richtung der rechten Schulter. So verläuft die Schallebene parallel zum Ventrikelseptum. In diesem Schnitt wird der rechte Ventrikel am nächsten zum Schallkopf eingestellt (siehe Kapitel 1.2.1.). Gefolgt von dem Ventrikelseptum, dem linken Ventrikel samt linksventrikulärer Ausflussbahn und der Aorta ascendens. Und hinter dieser den linken Vorhof (siehe Abb.6). Der Schnitt sollte so eingestellt werden, dass das Ventrikelseptum waagrecht am Bildschirm zu sehen ist. Der Apex cordis befindet sich nicht mehr im Bildabschnitt.

In der parasternal Langen Achse lassen sich die Mitralklappe und die Aortenklappe gut beurteilen. Weiter kann das Septum beurteilt werden und mittels FKDS ein möglicher Ventrikelseptumdefekt erkannt werden. Über den M-Mode werden die Dicken von rechtem Ventrikel, Interventrikularseptum, linkem Ventrikel und linker Ventrikelhinterwand in Systole und Diastole gemessen. (28, 36)

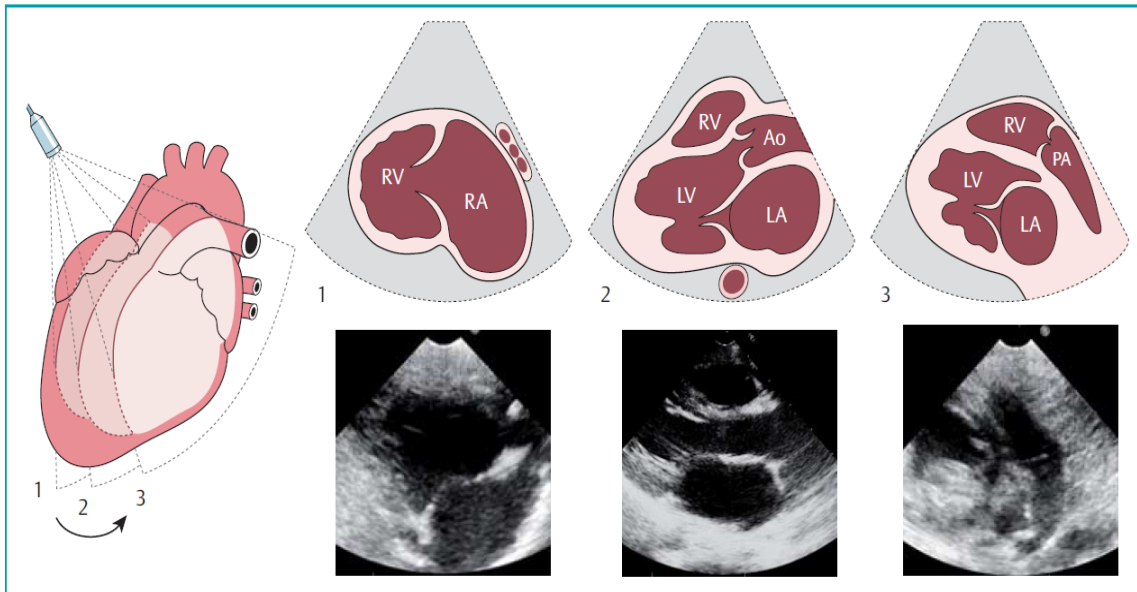


Abbildung 6: Links parasternal lange Achse (28)

Kurze Achse

Durch eine 90 Grad Drehung der Sonde im Uhrzeigersinn kommt man von der langen in die kurze parasternale Achse. Sie wird vor allem auf drei bestimmten Höhen betrachtet. Auf Höhe der Aortenklappe, auf Höhe der Mitralklappe und auf Höhe der Papillarmuskel. (siehe Abb.7) Die Höhe des Schnittbildes wird durch leichtes hinauf oder hinunterkippen der Sonde erreicht.

Auf Höhe der Aortenklappe kann mittels FKSD eine Pulmonalinsuffizienz erkannt werden. Der Schnitt auf Höhe der Mitralklappe eignet sich gut für die funktionelle Beurteilung eben dieser. Auf Höhe der Papillarmuskel sollte sich der linke Ventrikel beinahe kreisrund präsentieren. (28, 36)

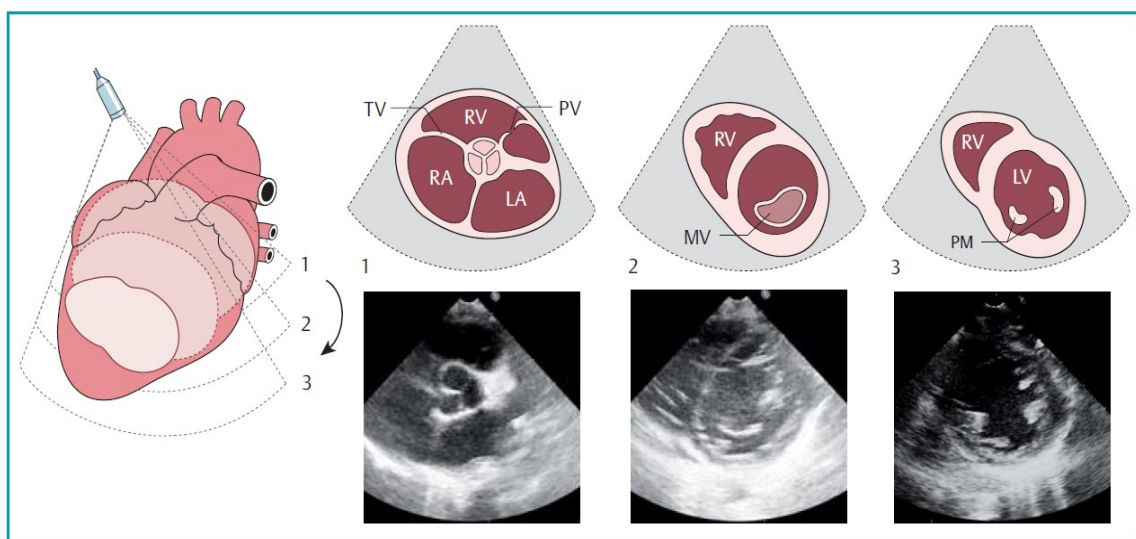


Abbildung 7 Links parasternal kurze Achse (28)

2.3.2.2 Apikale Ebene

Das apikale Fenster befindet sich im Bereich des Herzspitzenstoßes. (15) Die Schallebene verläuft zwischen rechtem Beckenkamm und linker Schulter. (36) Im Vierkammer Blick erhält man einen ersten Überblick über die Funktion und Größe aller vier Herzkammern. Das Septum sollte senkrecht eingestellt werden. Ein muskulärer Ventrikelseptumdefekt (VSD) kann gut dargestellt werden. Mittels FKDS werden Insuffizienzen der AV-Klappen gut erkannt. (28)

Fünfkammerblick

Zielt man das Herz ausgehend vom Vierkammerblick, etwas flacher an. Wird zusätzlich zu den vier Herzkammern der linksventrikuläre Ausflusstrakt, die Aortenklappe und die Aorta ascendens, als fünfte „Kammer“ sichtbar. Die Funktion der Aortenklappe und die Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt können gut beurteilt werden. (28)

Zweikammer Blick Dreikammer Blick

Durch eine Sondendrehung um neunzig Grad wird der linke Ventrikel, das linke Atrium und die Mitralklappe, im Zweikammerblick dargestellt. Sieht man zusätzlich noch die Aorta ascendens und die Aortenklappe spricht man von einem Dreikammerblick. (28)

2.3.2.3 Subcostale/Subxiphoidale Ebene

Die Schallsonde wird unter dem Xiphoid aufgesetzt und in Richtung Sternum gezielt. (36) Dieses Schallfenster liefert vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen einen guten Einblick in die kardiale Anatomie. (28)

Lange Achse

Die Markierung der Sonde weist nach links und es wird flach unter das Sternum geschallt, sodass die vorderen Bereiche des Cor abgebildet werden. Hierzu zählen vor allem das rechte Atrium sowie die rechtsventrikuläre Ein- und Ausflussbahn. Mit dem Dorsalkippen der Sonde erscheinen die Einmündung der Hohlvene in den rechten Vorhof und die Aorta am Bildschirm. Gemeinsam mit den ebenfalls zu sehenden RV, LV und MPA ergibt sich der subcostale Fünfkammerblick. Nach erneutem Dorsalschwenken wird nun das Vorhofseptum

nahezu senkrecht von den Schallwellen getroffen, was die Darstellung eines Vorhofseptumdefektes gut möglich macht. Mithilfe der Dopplersonographie können im subcostalen Längsschnitt vor allem die Hämodynamik des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und Flüsse über der Pulmonalklappe beurteilt werden. Weiter eignet er sich zur Flussmessung im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Hohlvene. Zudem können im Farbdoppler Shunts zwischen den beiden Atrien nachgewiesen werden. (28)

Kurze Achse

Mit der Drehung der Ultraschallsonde um 90 Grad gegen den Uhrzeigersinn wird die subcostal kurze Achse abgebildet. Das Herz wird beginnend von rechts bis auf die linke Seite durchschallt. So werden zunächst die Mündungen beider Hohlvenen in den rechten Vorhof abgebildet, bis dann der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit der Pulmonalklappe dargestellt wird und schließlich die apikalen Anteile beider Kammern visualisiert werden. Dopplersonographisch kann wie in der langen Achse der Fluss im rechtsventrikulären Ausflusstrakt gemessen werden und mit Farbdoppler ein Vorhofshunt dargestellt werden. Weiter eignet sich auch dieser Schnitt zur Flussmessung in den beiden Hohlvenen. (28)

2.3.2.4 Suprasternale Ebene

Für die suprasternale Ebene sollen die PatientInnen den Kopf überstecken, für kleine Kinder und Säuglinge ist es hilfreich den Schultern etwas unterzulegen. Die Schallsonde wird in der Jugulargrube positioniert. So ist die Abbildung des gesamten Aortenbogens mitsamt seiner Abgänge und des Aortenisthmus möglich. (28, 36)

3 Material und Methoden

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit als ein Überblickswerk über den derzeitigen wissenschaftlichen Stand im Bereich der Echokardiographie bei pädiatrischer pulmonaler Hypertonie wurde die Literaturrecherche als Methodik genutzt.

Die sorgfältige Literatursuche in mehreren Datenbanken wurde im Zeitraum von November 2019 bis Jänner 2020, mit Aktualisierung im Sommer 2020

durchgeführt. Größtenteils wurde die bibliografische Datenbank

PubMed/MEDLINE durchsucht, aber auch auf OVID und im Onlineverzeichnis der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz wurden Recherchen durchgeführt.

Die Suche wurde auf Literatur bis 2019 eingegrenzt und auf Papers in deutscher und englischer Sprache beschränkt. Für die Literaturrecherche wurden nach Schlagwörtern mittels MeSH Begriffen gesucht. Keywords umfassten unter anderem „pulmonary hypertension“, „pediatrics“, „echocardiography“, „risk sheet“ und einige weitere in unterschiedlichsten Suchkombinationen.

Eine grobe Sortierung nach Relevanz wurde durchgeführt und Studien, Reviews, Artikel und Risk Sheets wurden basierend auf ihrem Titel und Abstract beurteilt.

Passende Literatur wurde im Folgenden detailliert bearbeitet und ausgewertet.

Im Hintergrund dieser Diplomarbeit steht eine laufende prospektive und

retrospektive, internationale Multicenter Studie zur Erstellung eines

echokardiographischen Risikoscore's, die derzeit von 18 teilnehmenden PH

Zentren durchgeführt wird. Eines dieser Zentren ist auch die Klinische Abteilung für

pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde

Graz. Es werden hierfür echokardiographische Daten von allen Zentren in der

Redcap Datenbank gesammelt und gemeinsam statistisch ausgewertet. Es wird

erwartet, dass rund 1000 Kinder mit PH in die Datensammlung aufgenommen

werden können. Einschlusskriterien umfassen ein Alter zwischen drei Monaten

und achtzehn Jahren und eine zuvor bereits diagnostizierte pulmonale Hypertonie.

Ziel der Studie ist es mittels rechtsventrikulärer Echokardiographischer Parameter

einen echokardiographischen Bewertungsscore zu entwickeln. Dieser soll zur

Risikostratifizierung der PH-PatientInnen und Einschätzung ihres generellen

Überlebens dienen.

4 Hauptteil-Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Recherche und Ausarbeitung über relevante echokardiographische Parameter und ihre mögliche Anwendung kurz dargelegt und erklärt. Alle Messwerte werden diskutiert, im Detail besprochen und nach ihrer Signifikanz evaluiert. Die relativ geringe Datenlage und die begrenzte Studienmenge und Studienpopulation erschwert eine definitive Aussage über einige der angeführten Parameter und lässt leider nur eine zu vermutende Richtung beschreiben. Diese und weitere Einschränkungen werden wo zutreffend erwähnt und besprochen. Trotzdem werden die vielversprechendsten Messwerte und Parameter aus der laufenden Studie hier als Ergebnis dieser Recherchearbeit präsentiert.

Die Ergebnisse der internationalen Multicenter Studie werden zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch teilweise erhoben und auch ausgewertet und können daher noch nicht im Detail besprochen und miteinbezogen werden. Sie werden nach Fertigstellung in einer internationalen hochrangigen Publikation zu finden sein. Es lässt sich vermuten, dass einige der bisherigen Resultate dieser Recherchearbeit durch die Ergebnisse der Studie an Evidenz und Validität weiter zunehmen werden. Es besteht aber ebenso die Wahrscheinlichkeit, dass mit den neuen Erkenntnissen einige der angeführten Ergebnisse überarbeitet werden müssen und an Relevanz abnehmen könnten. Mit der ersten Publikation der Multicenter Studie und ihrem Register kann Ende des Jahres 2021 gerechnet werden.

4.1 Echokardiographische Variablen der internationalen Multicenter-Studie

Die hier präsentierten Variablen konzentrieren sich voranging auf das rechte Herz oder die Interaktion zwischen rechter und linker Herzhälfte, da bei der PH im speziellen die Beeinträchtigung der Rechtsherzfunktion eine wesentliche pathologische Rolle spielt. (38) Das Rechtsherzversagen stellt bei PH-PatientInnen die Hauptursache für ihre klinische Symptomatik, körperliche Beeinträchtigung und Versterben dar. (38) Die nicht geometrische Form des rechten Ventrikels und seine Lage direkt hinter dem Sternum, sowie die starke Trabekelierung, die eine genaue Abgrenzung des Ventrikels erschwert, machen

die echokardiographische Evaluation zu einer großen Herausforderung. (35) Zudem sind gerade die Variablen der rechten Herzseite, gerade deshalb, noch weniger untersucht worden und spielen in der laufenden Studie eine große Rolle. Zu einer vollständigen, systematischen echokardiographischen Untersuchung gehört selbstverständlich auch eine ausführliche Evaluation der Linksherzparameter und Linksherz-Funktion, diese werden andernorts genauer besprochen. Gültige Guidelines empfehlen nach der Initialuntersuchung die Wiederholung der echokardiographischen Untersuchung bei Kindern mit Lungenhochdruck alle drei bis sechs Monate, oder bei Verschlechterung des Zustandes schon zu einem früheren Zeitpunkt.

4.1.1 Berechnung des pulmonalarteriellen Drucks

Systolischer pulmonalarterieller Druck

Der systolische rechtsventrikuläre Druck (RVSP) kann mithilfe einer cw-Doppler Messung der Spitzengeschwindigkeit eines Trikuspidalinsuffizienz- (tricuspid regurgitation = TR) Jets berechnet werden. Die Messung findet im apikalen Vier-Kammer-Blick statt. (8) Eine TR besteht im Prinzip bei fast jedem PH-PatientInnen. (28) Besteht keine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) und keine Pulmonalstenose, entspricht der RVSP dem pulmonalarteriellen systolischen Druck (sPAP). (5) Die Berechnung des sPAP basiert auf der Anwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung. (10) Der TR Fluss stellt den Druckgradienten zwischen RA und RV dar, daher muss für den RVSP noch der rechtsatriale Druck (RAP) addiert werden. (5, 7) Der rechtsatriale Druck kann auf unterschiedlichste Arten erhoben werden. So zum Beispiel über den Durchmesser und die Kollapsneigung der Vena cava inferior (IVC). (5) In der klinischen Praxis wird der RAP häufig auch einfach zwischen 5 und 10 mmHg angenommen. (8) Die Formel für die Berechnung mit der vereinfachte Bernoulli-Gleichung lautet wie folgt: $RVSP = SPAP = 4 \times v(TI\ jet\ max)^2 + RAP$ (8) Der normale sPAP liegt bei unter 35 mmHg mit einer TR Geschwindigkeit (TRV) von weniger als 2,5 m/s. (7) Ein berechneter sPAP von über 50 mmHg macht eine PH bei Erwachsenen hochwahrscheinlich. (8) Die Geschwindigkeitsmessungen mittels Dopplerechokardiographie sind sehr stark vom Winkel der Messung und der Qualität des echokardiographischen Bildes abhängig. Die Sonde ist optimaler

Weise genau parallel zum Blutfluss gerichtet. Um möglichst richtige Werte zu erhalten, sollte daher die Messung in mehreren Schnitten und Richtungen erfolgen, um dann den höchsten Geschwindigkeitswert für die Berechnungen heranzuziehen. (8, 7) Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass diese Methode der sPAP Berechnung linear mit den hämodynamischen Werten aus der Herzkatheteruntersuchung übereinstimmt. Jedoch zeigen pädiatrische Studien eine häufige Über- oder Unterschätzung des sPAP mittels TR Jet Berechnung. (7) Gerade bei sehr starker Trikuspidalinsuffizienz (TR) wird der sPAP meist zu niedrig berechnet. (8) Für Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen sind die Sensibilität und Spezifität niedriger als bei anderen PAH-PatientInnen. (5) Bei der Berechnung des sPAP sollte immer auch parallel dazu der systemische Blutdruck (sSAP) mit gemessen werden, da der sPAP von Blutdruckschwankungen beeinflusst wird und für das Verhältnis sPAP zu sSAP essenziell zu wissen ist. (39)

Bei dem Vorhandensein eines Herzfehlers mit Links-rechts Shunt (z.B.: Ventrikelseptumdefektes (VSD)) kann auch über die Geschwindigkeit des Shunts, der sPAP Berechnet werden ($sPAP = \text{systemischer Blutdruck} \pm 4 \times v(VSD \text{ max})^2$) Die Richtung des interventrikulären Flusses ist relevant. Es muss eine Addition bei Rechts-links Shunt und eine Subtraktion bei Links- rechts Shunt durchgeführt werden. Diese Berechnung darf nur angewendet werden, wenn keine RV oder LV Ausflusstraktobstruktion bei den PatientInnen vorliegt. (7)

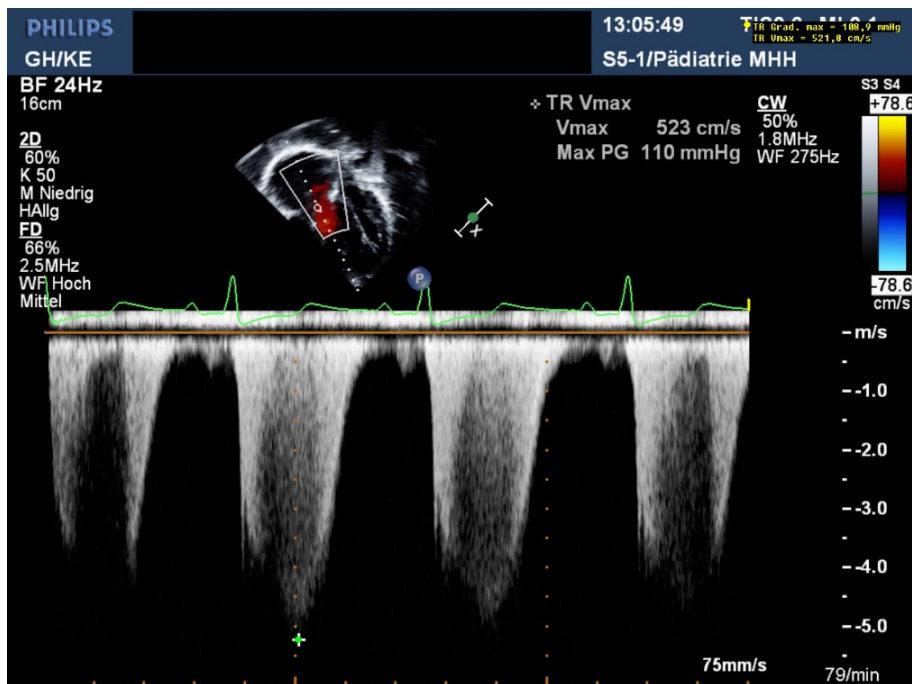


Abbildung 8 TR-Spitzengeschwindigkeit für sPAP; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

Diastolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck

Bei Vorhandensein einer Pulmonalinsuffizienz (PR), können mittels cw-Doppler in der parasternal kurzen Achse der diastolische und mittlere PAP untersucht werden. (8) Der diastolische pulmonalarterielle Druck (dPAP) wird mithilfe der maximalen (früh-diastolischen) PR Geschwindigkeit und der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) mithilfe der minimalen (end-diastolischen) PR Geschwindigkeit unter Anwendung der vereinfachten Bernoulli Gleichung berechnet: $diastolischer\ PAP = 4 \times v(\text{maximale end-diastolische PI Geschwindigkeit})^2 + mRAP$ und $mPAP = 4 \times v(\text{minimale früh-diastolische PI Geschwindigkeit})^2 + mPAP$ (7, 8) MPAP und dPAP können in der Routine für die Diagnose und das follow-up bei pädiatrischer PH angewendet werden und korrelieren gut mit der invasiven Messung. (10, 7) Besonders in Fällen wo die TR Geschwindigkeit nicht darstellbar und unzuverlässig ist, bietet sich die Anwendung dieser Pulmonalinsuffizienz-Geschwindigkeit an, um den Druck in der Lunge nicht-invasiv zu beurteilen. (8) Auch beim PR Jet ist der Messwinkel für die korrekte Berechnung relevant und die Messung sollte aus mehreren Richtungen stattfinden. (8)

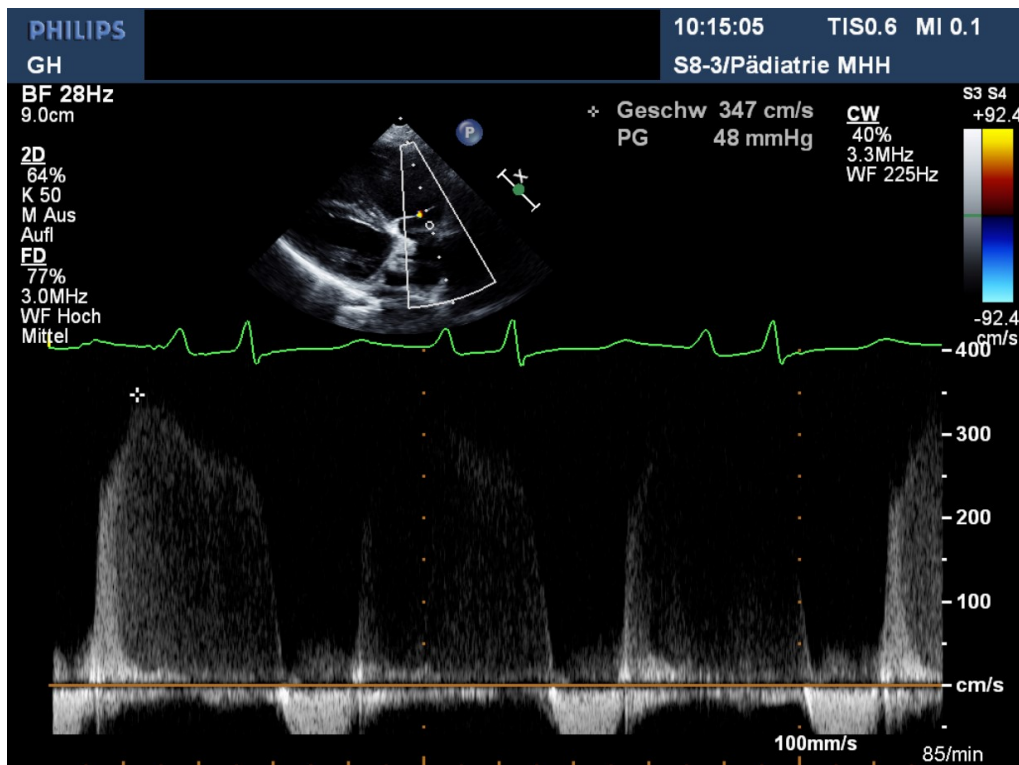


Abbildung 9 PR Geschwindigkeiten für mPAP und dPAP Berechnung; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

4.1.2 Pulmonal Arterielle Akzelerationszeit (PAAT)

Die pulmonalarterielle Akzelerationszeit (PAAT) ist eine weitere quantitative Methode, um den mPAP mittels Dopplerechokardiographie zu beurteilen und zu berechnen. (7, 40) Hierbei wird das Blutflussgeschwindigkeitsprofil der Pulmonalarterie mittel pw-Doppler im RVOT knapp proximal der Pulmonalklappe dargestellt. (8) Dies geschieht meist im Echofenster der parasternal kurzen Achse. (10) Die PAAT wird als Intervall in Millisekunden vom Beginn des systolischen Ausflusses bis zum Erreichen der Spitzenfluss-Geschwindigkeit definiert. (8, 40) Es konnte für Erwachsene und Kinder eine inverse Korrelation von PAAT mit den invasiv gemessenen pulmonalen Hämodynamik-Parametern festgestellt werden. (40) Hierbei wird bei Erwachsenen eine PAAT <100 ms als Indikator für einen erhöhten mPAP und eine erhöhte PVR angesehen. (8) Grundsätzlich gilt für Erwachsene, je kürzer die PAAT, umso höher PVR und PAP. (39) Die PAAT wird von der Pulsfrequenz, dem Alter und der Körperoberfläche (BSA) beeinflusst. (41) Daher müssen für Kinder Referenzwerte und z-Scores für die Beurteilung der PAAT herangezogen werden. (42) (Abb.10) Für die echokardiographische Evaluation der PAAT ist es wichtig den Schallkopf in die Mitte der Pulmonalarterie zu zielen und auf eine Ausrichtung entlang der longitudinalen Achse der

Pulmonalarterie zu achten. (8) Neben der PAAT wurde als ein neuerer Parameter das Verhältnis zwischen der PAAT und der rechtsventrikulären Ejektionszeit (RVET) vorgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Erwachsenen und Kinder mit PH der PAAT/RVET-Index reduziert ist und eine negative Korrelation zu der Schwere der PH besteht. (41) Der PAAT/RVET-Index schwankt wesentlich weniger mit Herzrate, Alter und BSA als die PAAT allein und stellt daher gerade in der pädiatrischen Population eine vielversprechende Variable dar. (41) Wie von Habash et al. (41) gezeigt kann der PAAT/RVET-Index, aufgrund von guter Sensitivität und Spezifität, für die Prognose einer PH verlässlich angewendet werden. Jedoch sind noch weitere Studien und Untersuchungen in diesem Bereich notwendig.

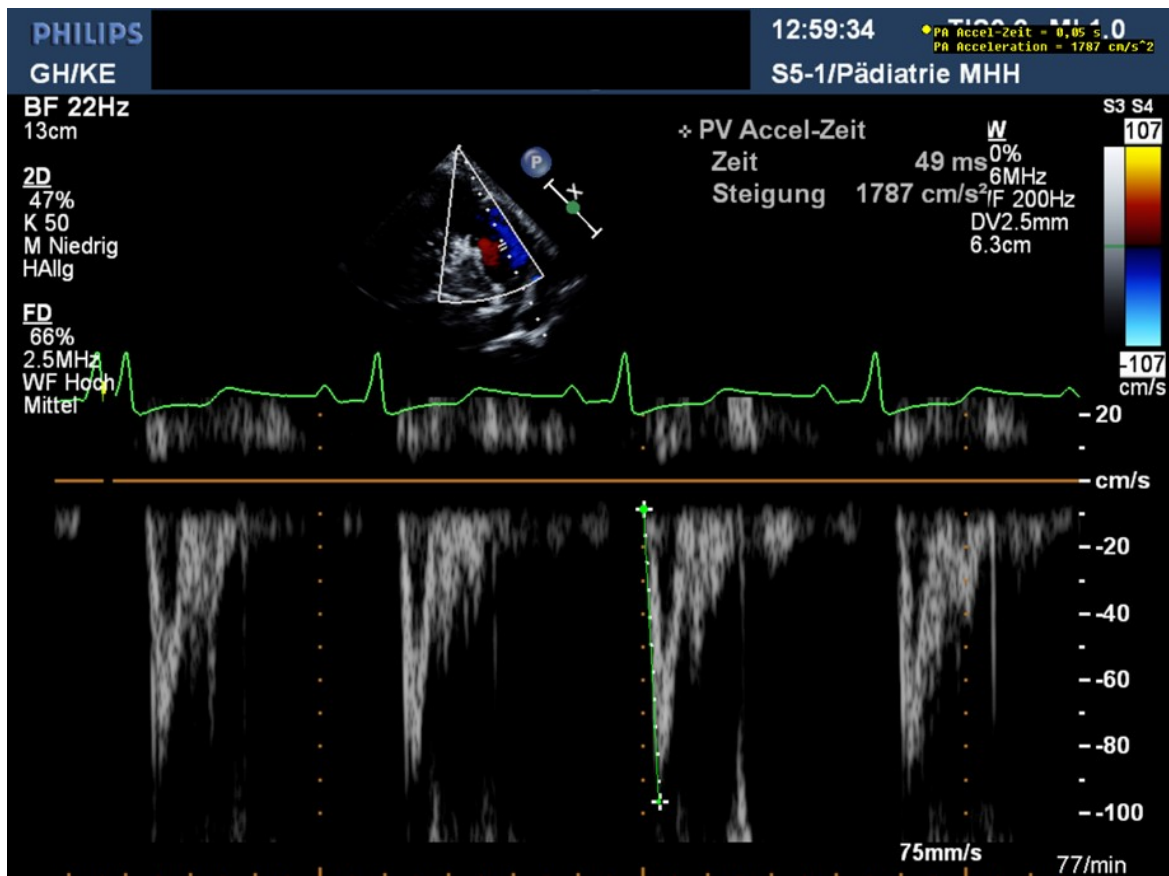


Abbildung 10 PAAT; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

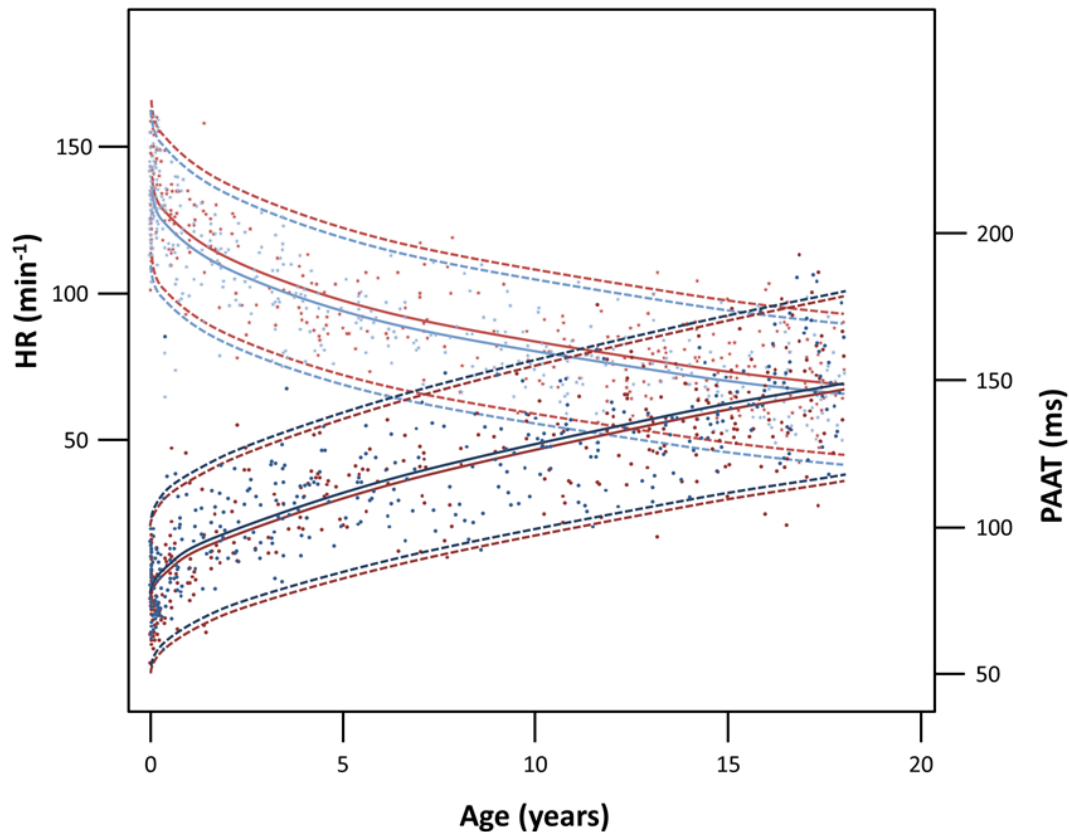


Abbildung 11 Referenzwerte für die PAAT in Abhängigkeit von der Herzrate (HR) (42)

4.1.3 Geschwindigkeits-Zeit-Integral des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT VTI) und Verhältnis zwischen Trikuspidalinsuffizienzgeschwindigkeit und RVOT VTI

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) ist ein wichtiger Parameter für die Bewertung einer pulmonalen Hypertonie. (43) Es konnte in mehreren Studien eine Verbindung zwischen einer erhöhten PVR und einem erniedrigten RVOT VTI bei Erwachsenen und Kindern gezeigt werden. (44–46) Der RVOT VTI gibt Auskunft über den pulmonalen Blutfluss von Kindern und ist bei Erwachsenen ein essenzieller Teil seiner nicht-invasiven Beurteilung. (46) Bei erhöhter PVR kommt es zu einer verfrühten und gesteigerten Reflexion des RVOT Druckwellenprofils und der erwähnten beträchtlichen RVOT VTI Veränderung. (7, 47) Zur Berechnung der PVR mittels spektraler Dopplerechokardiographie wird der RVOT VTI mit der Ultraschallsonde über pulsed wave Doppler im proximalen RVOT aus der parasternal kurzen Achse gewonnen. (7, 45) Normale alters-abhängige Referenzwerte und z-scores für die RVOT VTI sind vorhanden und es konnte

gezeigt werden, dass die Erhebung der RVOT VTI bzw. deren Erniedrigung Kinder mit erniedrigtem pulmonalem Blutfluss und somit mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer PH identifizieren kann. (47, 46, 7)

Neben der RVOT VTI allein, konnte für das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz (TRV) und dem RVOT Geschwindigkeits-Zeit-Integral (RVOT VTI) eine Korrelation mit der invasiv gemessenen PVR für Erwachsene und Kinder gezeigt werden. (10, 46) Die TRV/RVOT VTI Ratio steigt mit höherem RV Druck. (10)

Die Anwendungsmöglichkeit der RVOT VTI zur Abschätzung des Pulmonalflusses kann bei Kindern mit unterschiedlichen kongenitalen Herzerkrankungen limitiert sein, da sie von einer zirkulären Geometrie des RV ausgeht. (47)

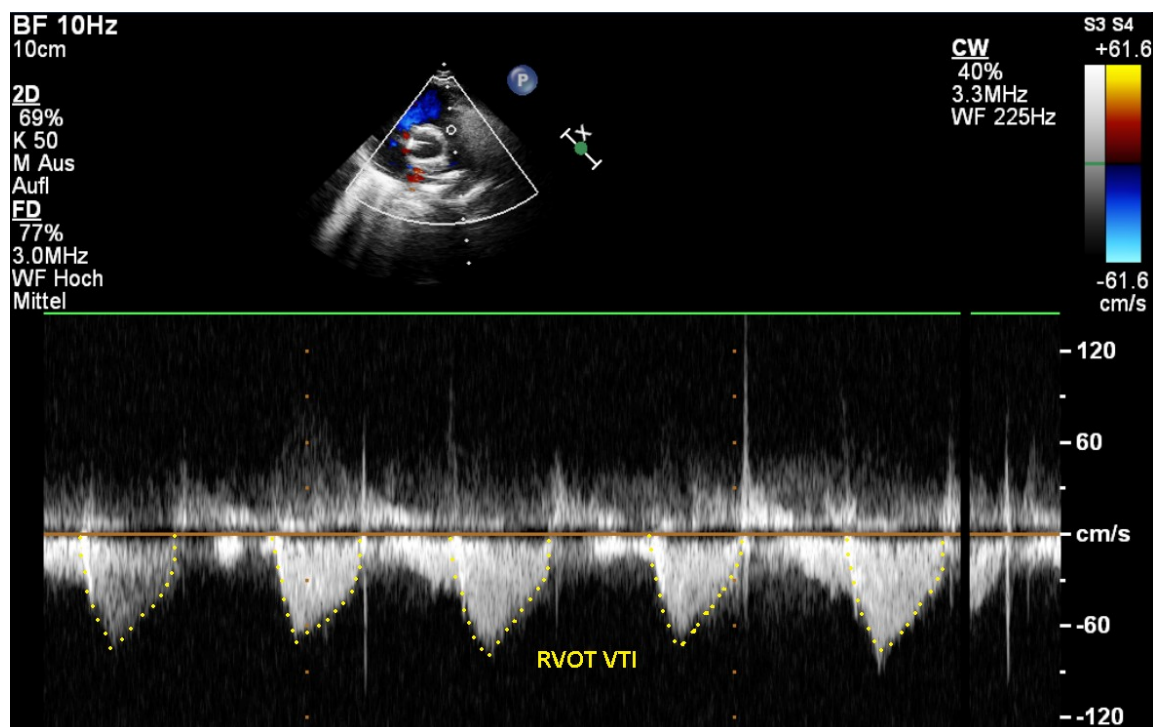


Abbildung 12 RVOT VTI; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

Pande et al. Zeigten für Kinder mit CHD, dass ein TRV/RVOT VTI Wert von 0.14 eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 93% für eine PVR von > 6 WU liefert, während TRV/RVOT VTI Werte von 0.17 eine Sensitivität von 79% und Spezifität von 95% für eine PVR von > 8 WU aufweisen. (48)

4.1.4 Rechtsventikuläre systolische Funktion

4.1.4.1 Longitudinale RV Funktion – Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Die systolische Kontraktion des rechten Ventrikel ist, im Vergleich zum LV, vorrangig eine longitudinale Bewegung der länglichen Myokardfasern.(5, 7, 39) Die TAPSE hat sich in den letzten Jahren in der Diagnostik der PH zu einem der echokardiographischen Hauptindikatoren für die RV longitudinale Funktion entwickelt. (49) Sie wird für Erwachsene und Kinder zur Evaluation der systolischen Funktion des RV angewendet. (49)

Die TAPSE misst die längliche Verkürzung des RV, meist im apikalen Vierkammerblick, indem der M-Mode Cursor durch den lateralen Annulus der Trikuspidalklappe gelegt wird. (50) Für Kinder und Erwachsene konnte gezeigt werden, dass die TAPSE ein Prognosefaktor für das transplantationsfreie Überleben ist und sinkende TAPSE-Werte Anzeichen für eine steigende RV Dysfunktion darstellen. (7, 9, 11)

Die TAPSE zeigte bei Kindern mit PH eine starke Assoziation mit einem verbesserten Überleben während spezifischer Therapie und zeigt so ihr Potential für die Anwendung als Therapieziel. (4, 11) Als ein Entwicklungs-abhängiger Parameter verändern sich die TAPSE vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen mit dem Alter und Wachstum der PatientInnen. (8) Normalwerte und z-scores für die pädiatrische Population existieren. (51) In einer Studie hatten Kinder mit einem z-score < -4,3 ein höheres Risiko für Transplantation und Tod. (7)

Die TAPSE ist unabhängig von der Herzfrequenz und selbst bei sehr hohen Pulsen noch gut detektierbar, was sie zu einem besonders geeigneten Parameter für Kinder macht. (49) Ihre einfache Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit bringen große Vorteile, jedoch muss beachtet werden, dass die TAPSE ladungs- und winkelabhängig ist. (7) Eine weitere Limitation ergibt sich daraus, dass die TAPSE nur die eindimensionale Bewegung in der Länge widerspiegelt, und somit nur bedingt eine Aussage über die dreidimensionale RV Funktion gegeben werden kann. (7) Der radiale Anteil der RV Kontraktion wird nicht berücksichtigt. Auch segmentale RV Dysfunktion wird nicht gut abgebildet. (8)

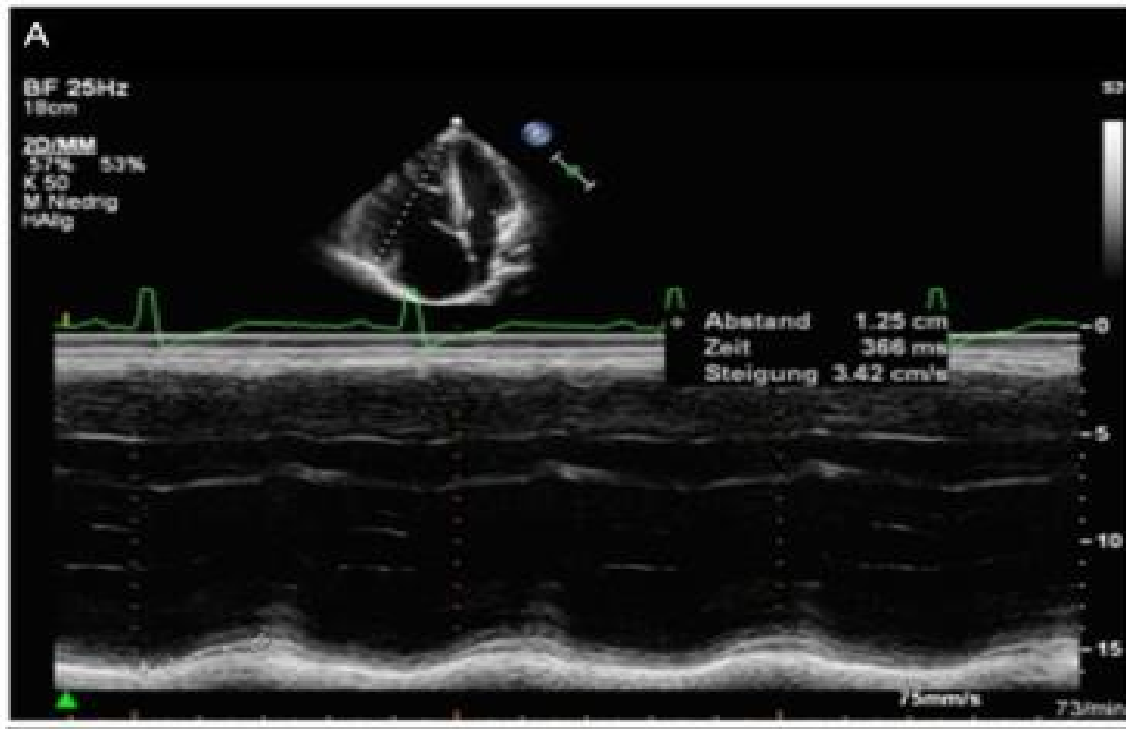


Abbildung 13: TAPSE (8)

Es konnte gezeigt werden, dass das Verlassen auf einzelne Variablen allein für die Beurteilung, Diagnostik und das Monitoring der PH, nicht adäquat sind. Sodass die neueste Forschung zur RV Funktion sich auf einen Multi-Parameter Ansatz konzentriert. (49) Die multiparametrischen Untersuchungen verbinden die Information der TAPSE mit Parametern über die RV Afterload. So wurden kürzlich in einer Studie mit Kindern die kombinierten Parameter mit TAPSE und invasiv gemessener pulmonalvaskulären Resistance (PVRi) als $[TAPSE/PVRi]$ zum einen und sPAP als $[TAPSE/sPAP]$ zum anderen, untersucht. (49) Sowohl die TAPSE/PVRi ratio als auch die TAPSE/sPAP ratio demonstrierten ihre Nützlichkeit zur Beurteilung der RV Funktion und Kontraktilität bereits in Studien mit erwachsenen Kohorten. Koestenberger et al. fanden nun auch für die pädiatrische Population einen Zusammenhang der neuen Parameter mit der NYHA FC und dem Ross score von Kindern mit PH. (49) Die Aussagekraft der kombinierten Parameter überstieg jene der einzelnen Parameter alleine. (49) Jedoch ist hier noch weitere Forschung von Nöten.

4.1.4.2 Rechtsventrikulärer Strain und Strain Rate

Der Strain ist als prozentuelle Veränderung der Myokard-Deformation definiert, während seine Ableitung, die Strain Rate, die Rate der Deformation des Myokards über die Zeit darstellt. (39) Strain Messungen haben sich bei erwachsenen PatientInnen mit PH als nützliche Parameter zur Quantifizierung der globalen und lokalen RV Funktion erwiesen. (8) Strain und Strain Rate können mittels Speckle-tracking erhoben werden. Diese winkelunabhängige Messmethode verfolgt Bildrahmen für Bildrahmen die spezifischen echokardiographischen „Flecken“ (= Speckles) in einer ausgewählten myokardialen Region. (52)

In der PH Diagnostik wird vor allem der longitudinale Strain der freien rechtsventrikulären Wand evaluiert. Er präsentiert sich als negative Kurve in der Auswertung. (7, 8) In der erwachsenen Population konnten bei PH-PatientInnen deutlich erniedrigte RV longitudinale Strain Werte und auch erniedrigte RV longitudinale Strain Rate Werte und ihre Korrelation mit dem mPAP festgestellt werden. (8)

Fine et al. (52) zeigten, dass der longitudinale Strain der RV freien Wand ein deutlicher Prädiktor für den klinischen Ausgang von erwachsenen PatientInnen mit PH darstellt. Für Kinder wurden in einer Metaanalyse zwar Normalwerte für systolischen und diastolischen Strain veröffentlicht, jedoch gibt es noch kaum wissenschaftliche Daten zur Anwendung von Strain und Strain Rate in der PH. (7, 53) Als Einschränkungen der Anwendung erweisen sich die hohe Nachbearbeitungszeit der Bilderdaten, eine Vielzahl an unterschiedlichen Anbietern für Strain Softwares mit unterschiedlicher Handhabung und eine relativ niedrige zeitliche Auflösung, die den Einsatz bei hohen Pulsraten verhindert. (8) Dennoch empfehlen rezente Guidelines die Messung von RV Strain und Strain Rate in der Evaluation von Kindern mit pulmonaler Hypertonie. (3)

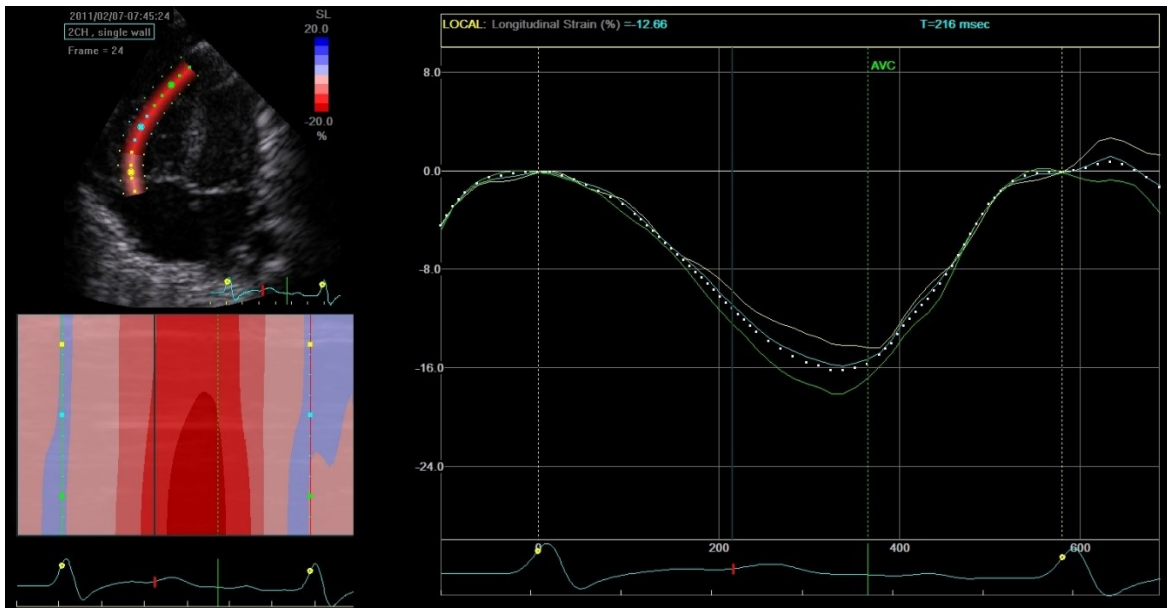


Abbildung 14 Strain RV laterale Wand; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

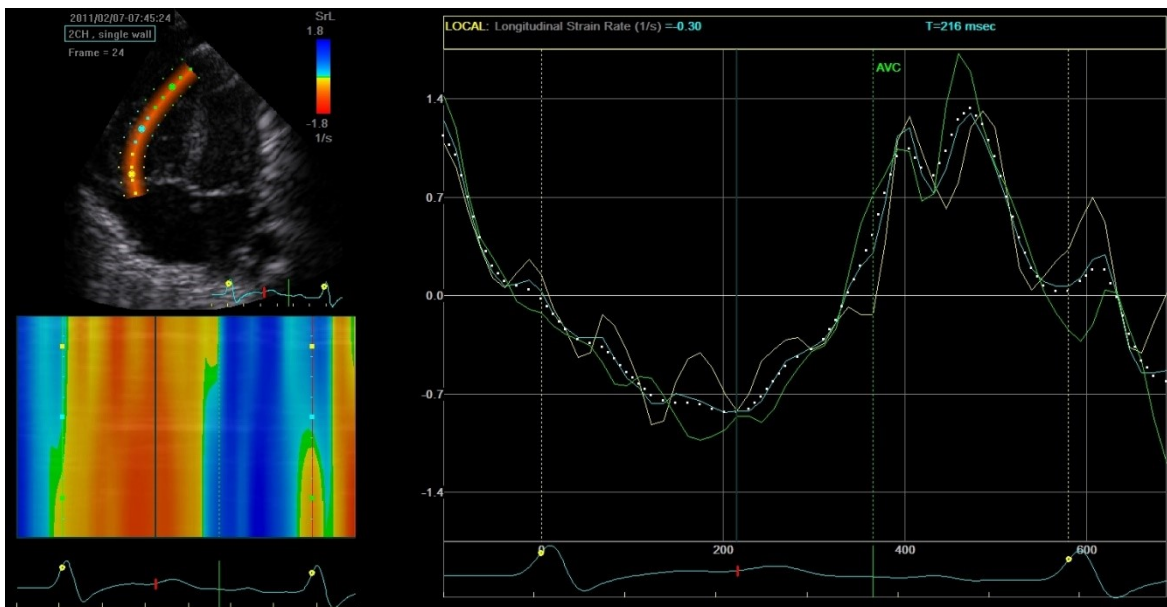


Abbildung 15 Strain Rate RV laterale Wand; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

4.1.4.3 Rechtsventrikuläre Fractional Area Change (RV FAC)

Die RV FAC ist ein Parameter zur Einschätzung der globalen rechtsventrikulären systolischen Funktion und wird von Guidelines dafür empfohlen. (54, 3) Zu ihrer Berechnung wird die RV Fläche in der Systole und in der Diastole gewonnen und dann die FAC wie folgt berechnet:

$$RV\ FAC = \frac{(enddiastolische\ RV\ Fläche - endsystolische\ RV\ Fläche)}{enddiastolische\ RV\ Fläche} \times 100 \quad (7)$$

Es konnte gezeigt werden, dass die RV FAC mit der RV Ejektionsfraktion (erhoben mittels MRT) korreliert. (7) Die Untergrenze für die RV FAC bei

Erwachsenen liegt bei 35%, Werte < 35% indizieren eine rechtsventrikuläre Dysfunktion. (54) Für Kinder und Erwachsene mit PH konnte für eine niedrige RV FAC eine Assoziation mit erhöhtem Mortalitätsrisiko festgestellt werden. (7, 55) Als Limitation in der Anwendung der RV FAC ergibt sich die Notwendigkeit der echokardiographischen Darstellung des kompletten rechten Ventrikels in der Systole und der Diastole, welche nicht immer gegeben ist. (55, 54)

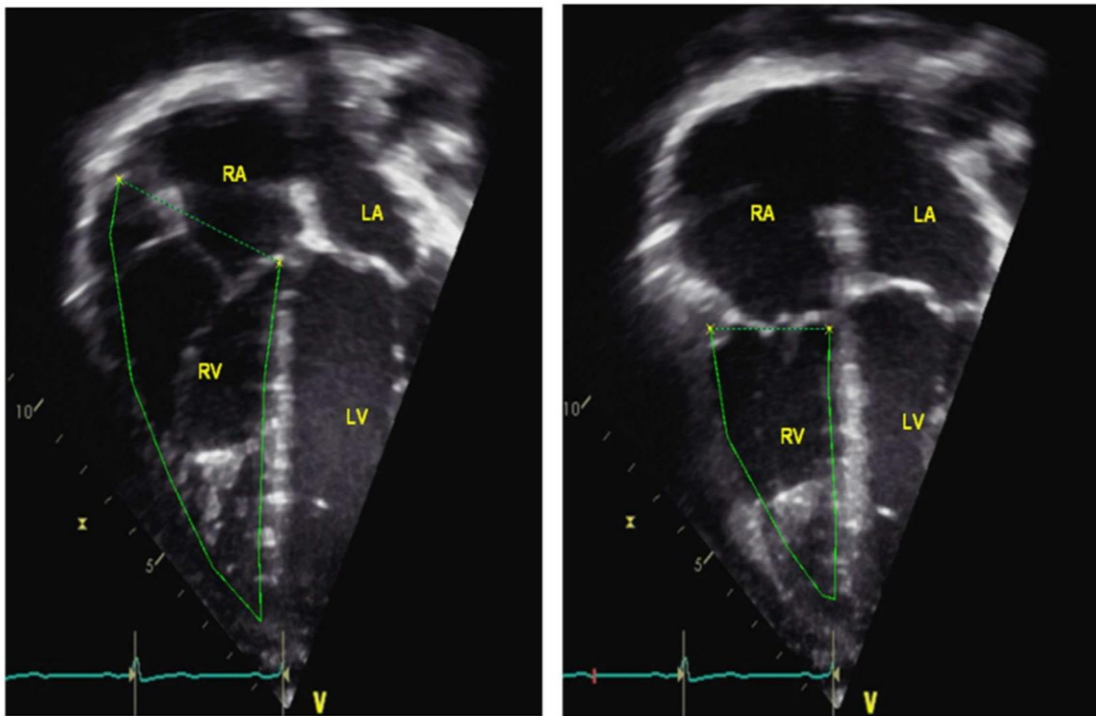


Abbildung 16: RV Fractional Area Change (7)

4.1.5 Gewebedoppler Geschwindigkeiten (Tissue Doppler Velocities; TDV)

Mit dem Gewebedoppler (tissue Doppler imaging = TDI) können die Geschwindigkeiten des Myokards gemessen werden. (7) TDI hat sich als nützliches Tool für die Evaluation der **systolischen und diastolischen** Funktion beider Ventrikel erwiesen. (56) Der Herzzyklus kann mittels pw-Doppler in drei Geschwindigkeitswellen abgebildet werden. (56) Ein positiver Ausschlag entsteht in der systolischen Bewegung des Myokards, wenn sich der Klappenannulus zur Herzspitze hin bewegt (S') und misst die longitudinale systolische Bewegung der jeweiligen Ventrikel. (50, 7)

Während der Diastole können zwei negative Wellen gemessen werden. Die E` Welle reflektiert die frühdiastolische Bewegung und die A` Welle die spätdiastolische Bewegung während der atrialen Kontraktion. (7, 50) Für die Gewebsdoppler Geschwindigkeit (TDV) Messung wird die pw-Doppler Sonde im apikalen Vier-Kammer-Blick an den lateralen Annulus der Trikuspidalklappe, den lateralen Annulus der Mitralklappe und das basale interventrikuläre Septum (IVS) gelegt. (56) Bei Erwachsenen mit idiopathischer PH konnte eine Verbindung zwischen jeweils reduzierten trikuspidalen und septalen S` Spitzengeschwindigkeiten demonstriert werden. Eine inverse Korrelation zwischen trikuspidaler S` und hämodynamischen Messwerten wurde ebenso gezeigt. (7) Kinder mit PH zeigten deutlich niedrigere systolische (S`) und end-diastolische (E`) Geschwindigkeiten an trikuspidalen und septalen Messorten als ihre herzgesunde Kontrollgruppe. (37) Die trikuspidale E` Geschwindigkeit korreliert mit der NYHA FC und dem Krankheitsausmaß. (56) Die TDV Messungen sind nicht von der Morphologie und Geometrie des RV abhängig und eignen sich daher vor allem für PatientInnen mit operativ behandelten Herzfehlern besonders gut. (8) Die Gewebedopplergeschwindigkeiten sind jedoch von Herzfrequenz, Alter und Herzgröße abhängig, weshalb eigene Referenzwerte für die Pädiatrie verwendet werden müssen. (8) Zudem ist die TDV von der preload (Füllung) der Ventrikel abhängig. (8) Bisher gibt es nur wenige Studien zu TDV bei Kindern mit PH, weshalb noch weitere Forschungsarbeit in diesem Bereich von Nöten sein wird. (37)

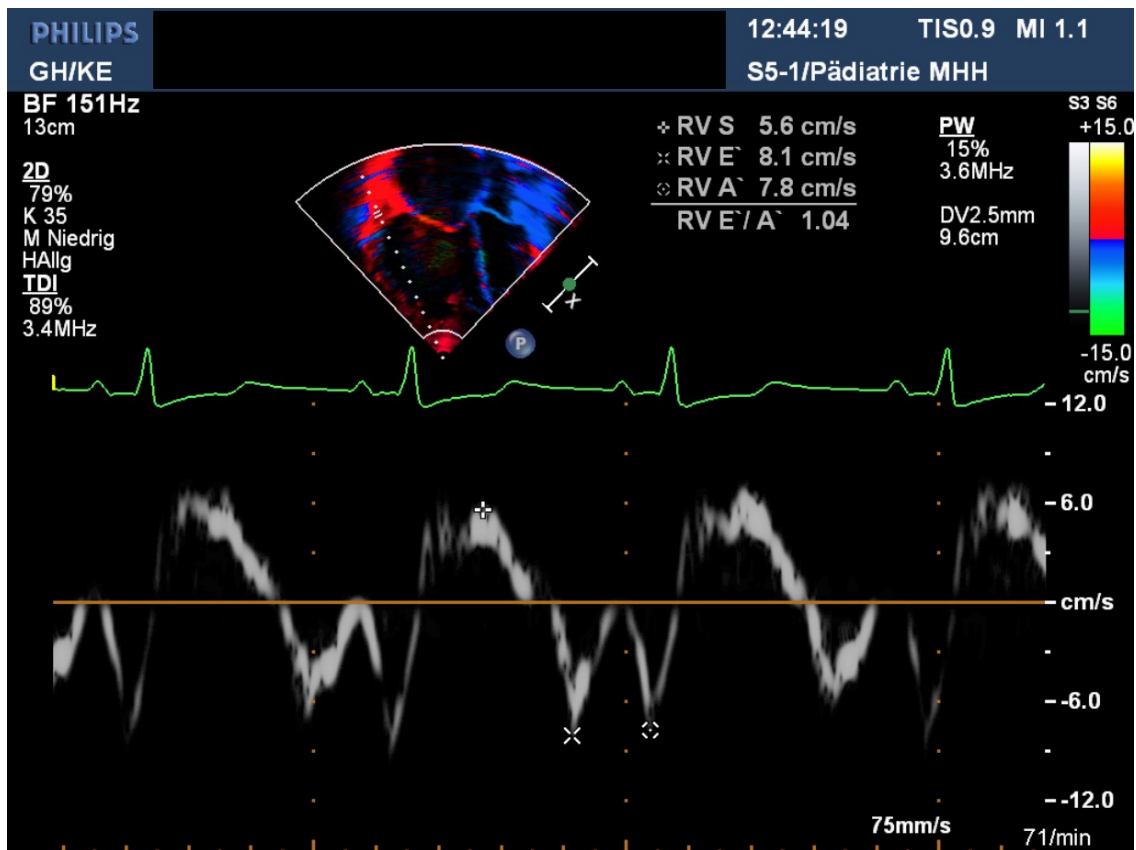


Abbildung 17: RV Tissue Doppler Velocities;; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

4.1.6 Rechtsventrikuläre diastolische Funktion

Zur Einschätzung der diastolischen Funktion des rechten Ventrikel werden bei Erwachsenen Geschwindigkeiten des trikuspidalen Bluteinflusses, TDV Messungen des trikuspidalen Annulus, die Dezelerationszeit und die isovolumetrische Relaxationszeit verwendet. (10, 39) Im apikalen Vier-Kammer-Blick können die RV/trikuspidalen Einflussgeschwindigkeiten (frühdiaastolisch E und enddiastolisch A) mittels parallel zum Fluss orientiertem pw-Doppler gemessen werden. (7) Das Vorhandensein einer großen Trikuspidalinsuffizienz kann A und E beeinflussen und macht bei solchen PatientInnen ihre Anwendung nicht sinnvoll. (7)

Die Gewebedopplermessungen werden in Kapitel 3.1.5. in Detail besprochen. Bei Kindern mit PH ist die E' im Vergleich zu Kontrollgruppen erniedrigt. (7) Die trikuspidale E/E' Ratio ist bei Kindern ein vielversprechender Parameter für die Einschätzung der RV diastolischen Funktion. Bei pädiatrischen PatientInnen mit bronchopulmonaler Dysplasie korrelierten erhöhte trikuspidale E/E' Werte mit dem Krankheitsausmaß. (10) In einer rezenten Studie korrelierten Parameter der RV

diastolischen Funktion von Kindern mit PH mit den invasiven Messergebnissen der Herzkatheteruntersuchungen. (10)

4.1.7 Verhältnis von Systolischer zu Diastolischer Dauer des Blutflusses (S/D duration ratio)

Das Verhältnis zwischen Dauer der Systole und Dauer der Diastole (gemessen mittels cw-Doppler des TR Jet im apikalen 4-Kammer Blick) ist ein Parameter, der die globale RV Funktion reflektiert. (7) Bei PatientInnen mit PH ist die rechtsventrikuläre Kontraktionszeit verlängert, die RV Ejektionszeit ist jedoch reduziert. So steigt mit verschlechterter RV Funktion der systolische Anteil am Herzzyklus an. (8, 7) Es konnte gezeigt werden, dass eine höhere S/D duration ratio (dr) bei Kindern mit PH mit schlechterer RV Funktion, Hämodynamik und funktioneller Kapazität zusammenhängt und unabhängig das Eintreten von „adverse clinical outcomes“ vorhersagen kann. (38) Bei PH-PatientInnen bedeutet schon eine hohe S/D dr bei normalen Herzfrequenzen eine schlechte Prognose. (38) Eine S/D dr von $> 1,4$ korreliert invers mit dem Überleben der PH-PatientInnen. (8) Besonders für wachsende Kinder und das pädiatrische Feld relevant ist die Unabhängigkeit der S/D dr von der Herzgröße. (10) Eine Limitation dieses Parameters ist die Notwendigkeit einer genauen Distinktion zwischen Systole und Diastole in der Messung über der TR, sowie das nötige Vorhandensein einer TR um diesen Parameter überhaupt bestimmen zu können (8)

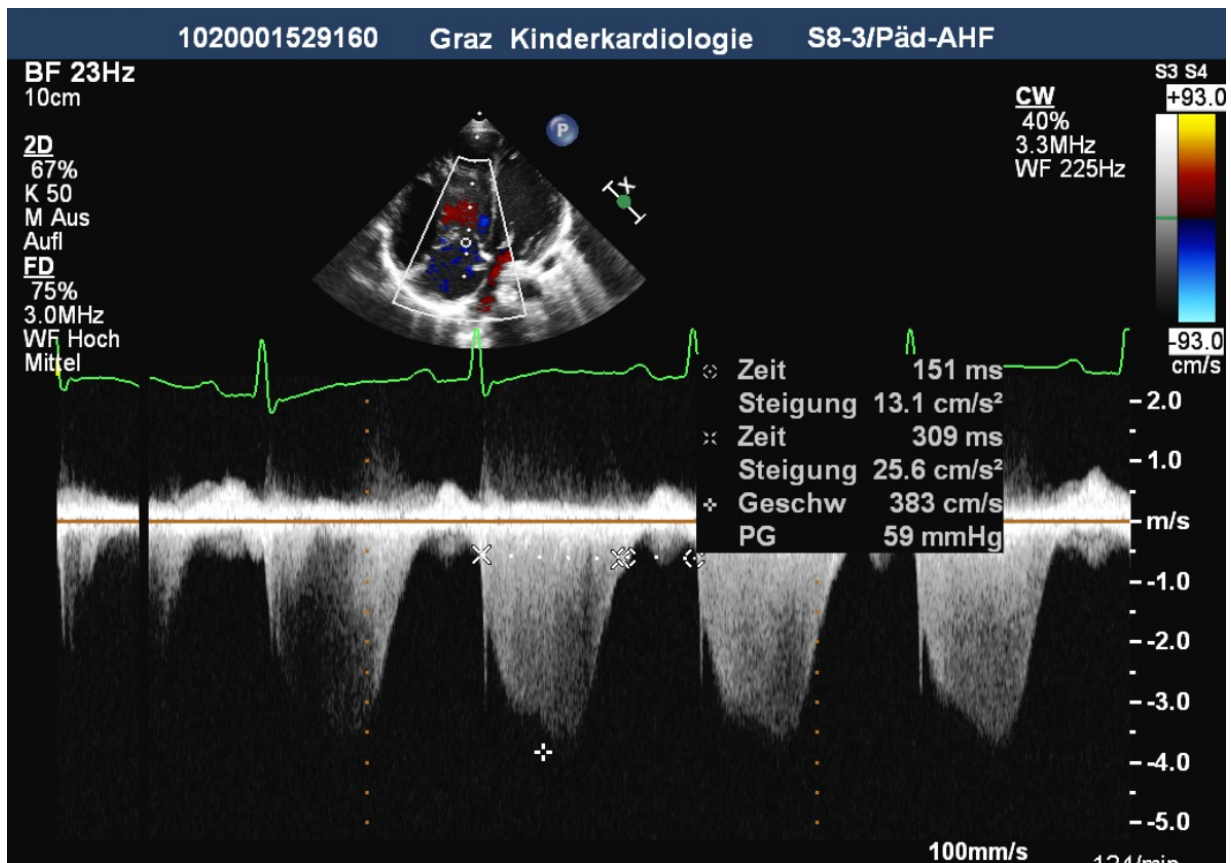


Abbildung 18 S/D Duration Ratio; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

4.1.8 Rechtsventrikuläre zu Linksventrikuläre Interaktionen

Die Relevanz von interventrikulären Interaktionen bei PatientInnen mit PH wird zunehmend für erwachsene und auch pädiatrische Populationen erkannt. (57)

Der erhöhte pulmonalarterielle Druck und der erhöhte PVR von PH-PatientInnen führen mit der Zeit zu einer Erhöhung des RV Druckes. Der erhöhte RV Druck resultiert über die Zeit in einer RV Dilatation. (57) Die RV Druckerhöhung und RV Dilatation lösen eine Abflachung und Verschiebung des IVS, bis hin zur Einwölbung des LV, in der Systole und weniger ausgeprägt auch in der Diastole aus. (57, 8) Ein neuer Echoparameter, die RV/LV diameter ratio vergleicht die endsystolischen Durchmesser der beiden Ventrikel, gemessen in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Papillarmuskel. (8, 57) Dieser Index verbindet den pathologischen Septumshift und die RV Dilatation bei Kindern mit PH und korreliert gut mit invasiven hämodynamischen Messungen. (57) Es konnte bei Kindern mit PH im Vergleich zu Kontrollen eine deutlich erhöhte RV/LV ratio gefunden werden. (8) Eine RV/LV ratio >1 war mit einem erhöhten Risiko für

Komplikationen bei PH assoziiert. (57) Die RV/LV ratio ist ein einfach zu messender Parameter, der sich gut für die Verlaufskontrolle von Kindern mit PH eignet. (8) Zu beachten sei, dass eine Größenveränderung des RV auch andere Ursachen als eine PH haben kann. So ist die RV/LV ratio zum Beispiel bei Kindern mit relevantem Ventrikelseptumdefekt und links-rechts Shunt, oder PatientInnen mit RVOT Obstruktion zur PH Diagnostik nur limitiert anwendbar. (8)

Der erhöhte RV Druck und die daraus resultierende Abflachung und Einstülpung des IVS in den LV, führt zu einem „D-förmigen“ Aussehen des LV. (8) Es kommt zu einer Erhöhung des endsystolischen LV Eccentricity Index (EI). (10) Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen dem LV Durchmesser parallel zum IVS und dem Durchmesser des LV perpendicular zum IVS. Der LVEI wird endsystolisch in der parasternal kurzen Achse gemessen. (8) Ein LVEI > 1 konnte als prognostisch relevant für Erwachsene mit idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie belegt werden. (8)

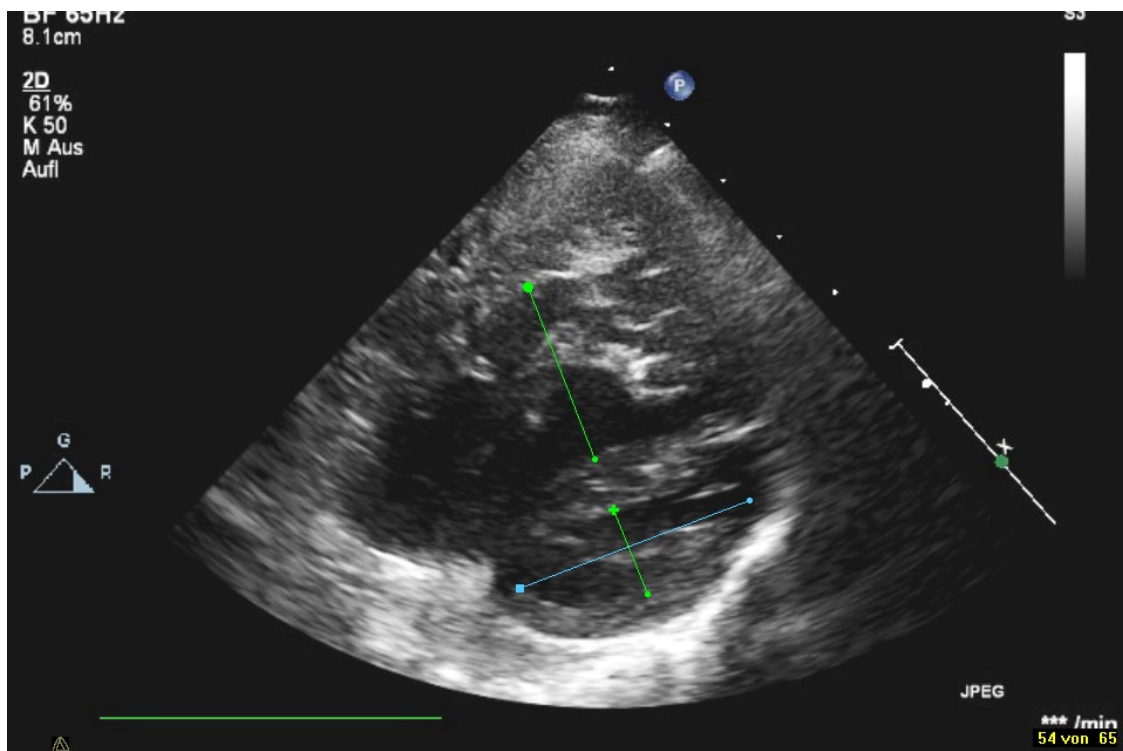


Abbildung 19 RV/LV Diameter Ratio und Eccentricity Index; (Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie-LKH Graz)

5 Resümee

Die pulmonale Hypertonie kann in jedem Lebensalter auftreten. Sie ist eine seltene Erkrankung in der Pädiatrie, geht jedoch mit hoher Morbidität und Mortalität einher. (1) Der erhöhte pulmonalvaskuläre Druck und die damit verbundenen Gefäßumbauten können in der Pädiatrie zahlreiche ätiologische Ursachen haben. Sie führen mit der Zeit zu Rechtsherzvesagen und LV Kompression. Die RV Insuffizienz ist in der PH meist die Hauptursache für klinische Symptome, Leistungseinschränkung und das schlussendliche Versterben der PatientInnen. (38, 30) Daher ist die Beurteilung der Herzfunktion, speziell der RV Funktion für die Bewertung des Outcomes von PH-PatientInnen besonders relevant. (13) Obwohl die endgültige Diagnose einer pulmonalen Hypertonie und RV Dysfunktion nur mithilfe einer Herzkatheteruntersuchung definitiv gestellt werden kann, sind gerade in der pädiatrischen Population nicht invasive Beurteilungsmethoden besonders wertvoll. (6) Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste non-invasive Diagnostikmethode sowohl für die initiale Beurteilung eines suspeziierten Lungenhochdruckes als auch für das klinische Follow-Up von PatientInnen und das regelmäßige Screening von Populationen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PH. (8, 7) Die TTE ist leicht zugänglich, kostengünstig, und beliebig oft wiederholbar. (9) Sie kann Auskunft über die Anatomie des rechten Ventrikels, eine hämodynamische Einschätzung und die systolische und diastolische Funktion des Herzens geben. (7) Da die TTE praktisch immer Teil der initialen Untersuchung von PatientInnen mit möglicher PH ist, trägt sie eine wichtige Rolle in der Entscheidung über die Notwendigkeit von weiterführenden Untersuchungen und einem Herzkatheter. (8) Die Missinterpretation von einzelnen TTE Variablen kann daher gravierende Auswirkungen für die PatientInnen haben. (8)

Der internationale Konsensus besagt, dass das Verlassen auf einzelne echokardiographische Parameter die diagnostische Stichhaltigkeit und das Potenzial der TTE schmälert. Ein multidimensionaler Ansatz mit der Anwendung von standardisierten Protokollen und der Zusammenschau aus vielen unterschiedlichen Variablen wird daher international empfohlen. (8, 12, 13) Der Fortschritt in der Technologie und die steigende Datenmenge in der Pädiatrie ermöglichen die Vorstellung neuer echokardiographischer Variablen zur Beurteilung der RV Funktion. Diese und bereits etablierte Parameter korrelieren

mit Klinik und Outcome von Kindern mit PH und sind für die Bewertung eines möglichen Lungenhochdruckes sehr vielversprechend. (11, 10, 7, 8) Welche Variablen gemessen bzw. bei Kindern mit PH angewendet werden sollten wurde kürzlich von Hansmann und Köstenberger (3) empfohlen und diese Parameter werden zum Großteil in dieser Arbeit vorgestellt.

Die bekannten und auch die neueren echokardiographischen Parameter können sich hinsichtlich ihrer Referenzwerte und Aussagekraft zwischen Kindern und Erwachsenen mit PH wesentlich unterscheiden. Ursächlich dafür sind Unterschiede in Pathophysiologie, Körpergröße und Alter in den beiden Populationen. (8) Trotzdem basieren die meisten Empfehlungen für Diagnostik und Therapie aus den Ergebnissen von adulten Studienpopulationen, Empfehlungen und Konsensusentscheidungen von pädiatrischen ExpertInnen und nur einigen wenigen pädiatrischen Studien und Registern. (3, 11) Die geringe Datenlage in der pädiatrischen Population, verlangt allerdings dringend nach der Durchführung von prospektiven Studien und standardisierten Untersuchungen mit Verwendung der vorgeschlagenen TTE Variablen, um die Reproduzierbarkeit und Relevanz dieser Parameter weiter belegen zu können. (1, 3, 4, 7, 9, 8)

Die Mitarbeit an der internationalen Multicenter-Studie zur Erstellung eines Echokardiographie-Scores zur Risikoeinschätzung pädiatrischer PatientInnen mit PH des Instituts für Kardiologie der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde trägt zur Erweiterung der pädiatrischen Datenlage im Bereich der Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie bei.

6 Literaturverzeichnis

1. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR et al. Pediatric pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25 Suppl):D117-26.
2. Apitz C, Abdul-Khaliq H, Albini S, Beerbaum P, Dubowy KO, Gorenflo M et al. Neue hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; 168(3):252–6.
3. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P, Apitz C, Austin ED, Bonnet D et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(9):879–901.
4. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53(1).
5. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132(21):2037–99.
6. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011; 37(3):665–77.
7. Jone P-N, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr* 2014; 2:124.
8. 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 D6PK. *Heart* 2016; 102 Suppl 2:ii14-22.
9. Ploegstra M-J, Roofthoof MTR, Douwes JM, Bartelds B, Elzenga NJ, van de Weerd D et al. Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: early study on assessing disease severity and predicting outcome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(1).

10. Koestenberger M, Hansmann G, Apitz C, Latus H, Lammers A. Diagnostics in Children and Adolescents with Suspected or Confirmed Pulmonary Hypertension. *Paediatr Respir Rev* 2017; 23:3–15.
11. Ploegstra M-J, Douwes JM, Roofthoof MTR, Zijlstra WMH, Hillege HL, Berger RMF. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44(6):1616–26.
12. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67–119.
13. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(47):4175–81.
14. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69(20):2551–69.
15. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015. (Thieme eRef). Available from: URL: <https://eref.thieme.de/ebooks/1207571>.
16. Faller A, Schünke M, Schünke G. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion ; 4 Poster mit Übersichten Skelett, Gefäße, Nerven, Muskeln. 16., überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. Available from: URL: https://www.thieme.de/cne/inhalte/ebooks/show_ebook.html?3133297165,3133297165.
17. Speckmann E-J, Wittkowski W. Handbuch Anatomie: Bau und Funktion des menschlichen Körpers. S.l.: h.f.ullmann publishing GmbH; 2012.
18. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage; 2019.

19. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 17. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2009. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=773008>.
20. Silbernagl S, Lang F, Gay R. Taschenatlas Pathophysiologie. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-001-1061>.
21. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Dordrecht: Springer Berlin Heidelberg; 2012. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=885033>.
22. Behrends JC. Physiologie. 3.,vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; (c) 2017. (Duale Reihe).
23. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie. 4., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
24. Cerro MJD, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2):286–98.
25. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1).
26. G K, A B, S S, H O. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34(4). Available from: URL: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hq150d.han.medunigraz.at/19324955/>.
27. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension: Nice Classification. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25 Suppl):D34-41.
28. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwa. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011. Available from: URL: <http://ebooks.thieme.de/9783131490018/1>.

29. Lammers AE, Diller G-P, Odendaal D, Taylor S, Derrick G, Haworth SG. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2011; 96(2):141–7.
30. Hansmann G, Koestenberger M. SUPPLEMENT Appendix: 2019 Updated Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT.
31. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111(23):3105–11.
32. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89(4):497–503.
33. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 Suppl 2:ii67-85.
34. Frank BS, Ivy DD. Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Children (Basel)* 2018; 5(4).
35. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114(13):1417–31.
36. Böhmeke T, Schmidt A. Checkliste Echokardiografie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. (Checklisten der aktuellen Medizin).
37. Lammers AE, Haworth SG, Riley G, Maslin K, Diller G-P, Marek J. Value of tissue Doppler echocardiography in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(5):504–10.
38. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106(3):430–6.

39. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8.
40. Levy PT, Patel MD, Groh G, Choudhry S, Murphy J, Holland MR et al. Pulmonary Artery Acceleration Time Provides a Reliable Estimate of Invasive Pulmonary Hemodynamics in Children. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(11):1056–65.
41. Habash S, Laser KT, Moosmann J, Reif R, Adler W, Glöckler M et al. Normal values of the pulmonary artery acceleration time (PAAT) and the right ventricular ejection time (RVET) in children and adolescents and the impact of the PAAT/RVET-index in the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(2):295–306.
42. Koestenberger M, Grangl G, Avian A, Gamillscheg A, Grillitsch M, Cvirn G et al. Normal Reference Values and z Scores of the Pulmonary Artery Acceleration Time in Children and Its Importance for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(1).
43. Bhyravavajhala S, Yerram S, Galla R, Kotapati VSK. Reliability of Doppler echocardiography in the assessment of high pulmonary vascular resistance in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Indian Heart J* 2018; 70 Suppl 3:S241-S244.
44. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6):1021–7.
45. Koestenberger M, Avian A, Sallmon H, Gamillscheg A, Grangl G, Kurath-Koller S et al. The right ventricular outflow tract in pediatric pulmonary hypertension-Data from the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network. *Echocardiography* 2018; 35(6):841–8.
46. Koestenberger M, Avian A, Grangl G, Burmas A, Kurath-Koller S, Hansmann G. Right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI) and tricuspid

regurgitation velocity/RVOT VTI ratio in pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 212:274–6.

47. Koestenberger M, Nage B, Ravekes W, Avian A, Burmas A, Grangl G et al. Right Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral Determination in 570 Healthy Children and in 52 Pediatric Atrial Septal Defect Patients. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(6):1129–34.

48. Pande A, Sarkar A, Ahmed I, Naveen Chandra G, Patil SK, Kundu CK et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance in patients of pulmonary hypertension in congenital heart disease with unobstructed pulmonary flow. *Annals of Pediatric Cardiology* 2014; 7(2):92–7.

49. Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, Hansmann G. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in pediatric pulmonary hypertension: Integrating right ventricular ejection efficiency (RVEe) into advanced multi-parametric imaging. *Int J Cardiol* 2019; 274:296–8.

50. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(5):465-95; quiz 576-7.

51. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(6):715–9.

52. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(5):711–21.

53. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(5):549-60, e3.

54. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.e14.
55. Kumar S, Vadlamudi K, Kaddoura T, Bobhate P, Goot BH, Elgendi M et al. Active right atrial emptying fraction predicts reduced survival and increased adverse events in childhood pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 271:306–11.
56. Takatsuki S, Nakayama T, Jone P-N, Wagner BD, Naoi K, Ivy DD et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012; 161(6):1126–31.
57. Jone P-N, Hinzman J, Wagner BD, Ivy DD, Younoszai A. Right ventricular to left ventricular diameter ratio at end-systole in evaluating outcomes in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(2):172–8.