

Diplomarbeit

Retrospektive Auswertung von echokardiographisch gemessenen Parametern der systolischen Funktion und Auswurfeffizienz des rechten Ventrikels (RVEe), des Lungengefäßwiderstandes, sowie der NYHA Klasse bei Kindern und Jugendlichen mit Lungenhochdruck

eingereicht von

Johanna-Katharina Schifflholz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde/Klinische Abteilung für pädiatrische
Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Prof. Dr. Martin Köstenberger
Und
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn**

Graz, am 03.05.2019

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 03.05.2019

Johanna-Katharina Schifflholz eh

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Martin Köstenberger bedanken, der für mich dieses Thema bereitstellen konnte und mich immer bei auftretenden Fragen und Problemen umgehend und bestens unterstützt hat. Vor allem auch dafür, dass er mir eine große Auswahl an vorsortierter Fachliteratur zur Verfügung gestellt hat. Dies hat mir die Arbeit sehr erleichtert. Vielen herzlichen Dank dafür!

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die während des ganzen Studiums für mich da waren und mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Veränderungen der systolischen Funktion der rechten Herzkammer, der Auswurfeffizienz des rechten Herzens (right ventricular ejection efficiency, RVEe), des Lungengefäßwiderstandes (pulmonary vascular resistance, PVR), sowie des systolischen Lungendrucks (systolic pulmonary arterial pressure, PASP) wurden bei an Lungenhochdruck adulten PatientInnen schon gezeigt. Durch diese Arbeit werden die aufgeführten Parameter nun auch bei Kindern und Jugendlichen untersucht, die an einem Lungenhochdruck erkrankt sind. Da es bisher für pädiatrische PatientInnen kaum Daten bezüglich oben genannter Parameter und speziell auch in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit (NYHA Klasse) gibt, untersuchen wir auch dies.

Methodik: Bestimmt wurden diese Parameter mittels Echokardiographie in der kardiologischen pädiatrischen Ambulanz durch Prof. Dr. Köstenberger. Die retrospektive Auswertung von 40 Datensätzen wurde im Xcelera System durch Prof. Dr. Köstenberger durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasste dabei ausschließlich Kinder und Jugendliche mit bereits diagnostiziertem Lungenhochdruck in einem Alter zwischen 0.3-18 Jahren.

Ergebnisse:

Sowohl die Auswurfeffizienz der rechten Herzkammer RVEe (TAPSE/PVR) als auch die Ratio der tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)/PASP sind indirekt proportional zur NYHA Klassifikation bei Kindern mit Lungenhochdruck. In den beiden gemessenen Parametern (RVEe und TAPSE/PASP) konnten mehr Unterschiede bei den unterschiedlichen NYHA Klassen gefunden werden im Vergleich zur TAPSE als Einzelparameter.

Schlussfolgerung:

Die RVEe und die Ratio TAPSE/PASP unterscheiden sich innerhalb der NYHA Klassifikation im Vergleich zum Einzelparameter TAPSE. Durch die Verwendung von mehreren Parametern kann eine bessere Annäherung an den realen Wert geschaffen werden.

Abstract

Introduction: In adults with pulmonary hypertension (PH) parameters of the longitudinal systolic right ventricular (RV) function, the ejection efficiency of the RV (RVEe), the pulmonary vascular resistance (PVR) and the systolic pulmonary arterial pressure (PASP) have been described. We now investigated the same parameters in pediatric patients with PH. Because only few data about the RVEe and PASP, especially in the relation of the NYHA class, is available, we focus on the investigation of these parameters in the pediatric age group.

Methods: Echocardiographic values of 40 pediatric patients with PH (age of 0,3-18 years) who were in regular follow-up in the clinical department of pediatric cardiology, were retrospectively evaluated for the above mentioned parameters by Prof. Köstenberger. The data of these pediatric PH patients were analyzed and their correlation to clinically relevant variables, i.e. NYHA functional class (FC) investigated.

Results:

The RVEe (TAPSE/PVRi) as well as the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)/PASP were inversely proportional to NYHA FC pediatric PH patients. Compared to TAPSE as single measure, both multiparametric variables (RVEe, TAPSE/PASP) revealed more notable differences (in subjects with different NYHA FC values).

Discussion:

These results show a better differentiation of the studied multiparametric variables TAPSE/PASP ratio and RVEe between NYHA FC when compared to TAPSE measured as a single parameter. We suggest that the inclusion of the multiparametric approaches TAPSE/PASP ratio and RVEe provides a comprehensive estimation of RV function.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1 Einleitung	11
1.1 Zielsetzung.....	11
1.2 Das Herz	13
1.2.1 Anatomie	13
1.2.2 Physiologie des Herzens	18
1.3 Pulmonale Hypertonie	23
1.3.1 Definition und Epidemiologie	23
1.3.2 Ursachen und Pathophysiologie	24
1.3.3 Diagnosestellung	28
1.3.4 Therapie	29
1.4 Echokardiographie	32
1.4.1 Darstellungsarten.....	32
1.4.2 Dopplerechokardiographie.....	33
1.4.3 Standardschnitte.....	34
1.5 Herzfunktionsparameter	35
2 Material und Methoden	38
2.1 Studienpopulation.....	38
2.2 Messmethode.....	38
2.3 Statistisches Auswertverfahren	39
3 Ergebnisse – Resultate	40
3.1 Korrelation zwischen PVRi und TAPSE	40
3.2 Korrelation zwischen TAPSE und PASP	42
3.3 Korrelation zwischen NYHA und Ratio TAPSE/PASP	44
3.4 Korrelation TAPSE und NYHA	45
3.5 Korrelation zwischen RVEe und NYHA	46
4 Diskussion	47

5	Literaturverzeichnis	50
	Anhang.....	54

Abkürzungsverzeichnis

A

A.....*Arteria*
A-Mode.....*Amplitudenbild*
Apex.....*Herzspitze*

B

B-Mode.....*Brightness mode*
BNP.....*B-Typ natriuretisches Peptid*

C

CMR .. *kardiale Magnetresonanztomographie*
CT.....*Computertomographie*
CW.....*Continous wave*

E

EMA.....*European Medicine Agency*

F

FC.....*functional class*
FDA.....*Food and Drug Administration*
FKDS.....*Farbkodierte Dopplersonographie*

H

HPAH.....*vererblicher arterieller
.....Lungenhochdruck*

I

IPAH.....*idiopathische arterielle Lungen-
.....hochdruckerkrankung*

M

M.....*Musculus*
Mm.....*Musculi*
mPAP.....*mittlerer arterieller Druck*

N

N.....*Nervus*
NT-proBNP.....*N-terminales Produkt*
NYHA.....*New York Heart Association*

P

PAH.....*Pulmonale arterielle Hypertonie*

PAH-CHD.....*arterieller Lungenhochdruck mit
.....koronarer Herzerkrankung*

PASP.....*systolischer Pulmonalarterien Druck*

PAWP.....*Lungenkapillarenverschlussdruck*

PCH.....*pulmonale Kapillarhämangiomatose*

PH.....*Pulmonale Hypertonie*

PPHN.....*persistierender Lungenhochdruck*

PVD.....*pulmonale Gefäßerkrankung*

PVOD.....*Venenverschlusskrankheit*

PVR.....*pulmonaler Gefäßwiderstand*

PVRi.....*pulmonaler Gefäßwiderstand Invasiv*

PW.....*Pulsed wave*

R

RV.....*rechter Ventrikel*

RVEe.....*rechtsventrikuläre Auswurf-effizienz*

RVOT VTI.....*rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
.....Geschwindigkeits Zeit Integral*

RVSP.. *rechtsventrikulärer systolischer Druck*

S

STARTS.....*Sildenafil in Treatment-naive
.....children*

Std Dev.....*Standardabweichung*

T

TAPSE.....*triscupid annular plane
.....systolic excursion*

TnT.....*Troponin T*

TR.....*Trikuspidalklappeninsuffizienz*

TRV.....*Trikuspidale Regurgitations-
.....geschwindigkeit*

W

WHO-FC.....*Weltgesundheitsorganisation-
.....functional class*

Z

z. Bsp.....*zum Beispiel*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Facies sternocostalis	14
Abbildung 2: Frontalschnitt auf Ebene der AV-Klappen.....	16
Abbildung 3: Herzklappen auf Ventilklassenebene	17
Abbildung 4: Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem	19
Abbildung 5: Herzerregung im Sinus- und AV-Knoten, sowie dem Arbeitsmyokard	20
Abbildung 6: Frank Starling Mechanismus	22
Abbildung 7: PH Definition	30
Abbildung 8: apikaler Vierkammerblick.	35
Abbildung 9: TR Messung mittels CW Doppler	37
Abbildung 10: PVRi/TAPSE	40
Abbildung 11: TAPSE/PASP	42
Abbildung 12: NYHA und Ratio TAPSE/PASP	44
Abbildung 13: TAPSE/NYHA	45
Abbildung 14: NYHA/RVEe	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Panama Klassifikation von PPHVD 2011	24
Tabelle 2: klinische Klassifikation von PH.....	28
Tabelle 3: statistische Zusammenfassung zu TAPSE und PVRI.....	41
Tabelle 4: statistische Zusammenfassung zu TAPSE und PASP	43
Tabelle 5: statistische Zusammenfassung zu Ratio TAPSE/PASP	44
Tabelle 6: statistische Zusammenfassung zu TAPSE.....	45
Tabelle 7: statistische Zusammenfassung zu RVEe	46

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, anhand von echokardiographischen Messungen bei an Lungenhochdruck erkrankten pädiatrischen PatientInnen die Veränderungen der Auswurf-effizienz des Herzens, des systolischen Lungendrucks, sowie des Lungengefäßwiderstandes in Abhängigkeit des Alters, Körpergewichts, als auch in Bezug auf die NYHA Klassifikation aufzuzeigen.

Der echokardiographische Parameter TAPSE wird in der Erwachsenen-kardiologie schon seit mehreren Jahren verwendet, hingegen konnte er sich erst ab 2009 in der Pädiatrie als wertvoller Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion etablieren¹. Dies gilt auch bezüglich des Pulmonalen Hochdrucks bei Kindern und Jugendlichen². Da die TAPSE als Einzelparameter zum Monitoring oder zur Diagnosestellung aufgrund der schlechten Annäherung an den realen Wert kaum verwendet werden kann, beschäftigte sich die weitere Forschung der rechtsventrikulären Funktion mit der Verwendung von Multiparametern zur Annäherung³. Zu diesen gehören PVR und die Ratio TAPSE/PASP. Der invasiv gemessene Parameter PVR ist eine Determinante des RV Druck Afterloads und somit der rechtsventrikulären systolischen Funktion. Dieser Zusammenhang ist auch nützlich für den Einfluss von erhöhtem rechtsventrikulärem Afterload und der rechtsventrikulären systolischen Funktion. Die RVEe als ein neuer Parameter beschreibt die Beziehung zwischen rechtsventrikulärer Funktion und rechtsventrikulärem Afterload, wo die RVEe auch als Ratio von TAPSE über PVR (TAPSE/PVR) dargestellt wird³.

Da bisher nur bei Erwachsenen mit pulmonaler Hypertonie Auswertungen zu den genannten Parametern vorliegen⁴, scheint es sinnvoll zu sein, diese auch bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen.

Es wird im Rahmen unserer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit PH erwartet, dass eine abnehmende Auswurf-effizienz des Herzens einen Anstieg der NYHA Klasse bedingt. Des Weiteren wird angenommen, dass mit abnehmender TAPSE

¹ (Koestenberger M, 2009)

² (Koestenberger M, 2016)

³ (Lopez-Candales A, 2014)

⁴ (Dandel M, 2015)

sowohl der Lungengefäßwiderstand als auch der systolische Lungendruck steigt. Zuletzt wird auch eine negative Korrelation zwischen der Ratio TAPSE/PASP und der NYHA Klasse erwartet.

1.2 Das Herz

1.2.1 Anatomie

Das Herz besteht aus vier Kammern (zwei Vorhöfe/Atrien und zwei Hauptkammern/Ventrikel), welches als muskulöses Hohlorgan in der Perikardhöhle im mittleren Mediastinum liegt⁵. Wenn durch das Herz eine Längsachse von der Herzbasis zur Herzspitze gelegt wird, so liegt das Herz schräg von kranial dorsal links nach kaudal ventral rechts gegen den Uhrzeigersinn gekippt im Thorax⁶. Die Form des Herzens entspricht einem nicht ganz regelmäßigem Kegel, an dem drei Flächen unterschieden werden können: Die Facies sternocostalis, Facies diaphragmatica, sowie die Facies posterior⁵.

Erstere wird zu einem großen Teil von der rechten Kammer gebildet, welcher sich der rechte Vorhof anschließt⁵. Die Grenze zwischen rechtem und linkem Ventrikel wird durch die Sulci interventriculares anterior und posterior gebildet⁵. Die Kranzfurche, auch Sulcus coronarius genannt, stellt den Übergang von den Vorhöfen zu den Kammern dar⁵. In **Abbildung 1** wird die Facies sternocostalis mit den genannten Strukturen, sowie der Einmündung (V. cava sup.) und den Abgängen (Aorta ascendens und Arcus aortae, A. pulmonalis sin.) der Gefäße in und aus dem Herzen gezeigt.

Die Facies diaphragmatica wird durch den linken Ventrikel, einen kleinen Teil des rechten Ventrikels und dem rechten Vorhof im Bereich der Vena cava inferior begrenzt⁵.

Die Facies posterior besteht aus dem linken Vorhof, sowie dem rechten Ventrikel und Atrium, außerdem kommt sie mit der Speiseröhre in Kontakt⁵.

⁵ (Anderhuber F., 2012,)

⁶ (Schünke M., 2012)

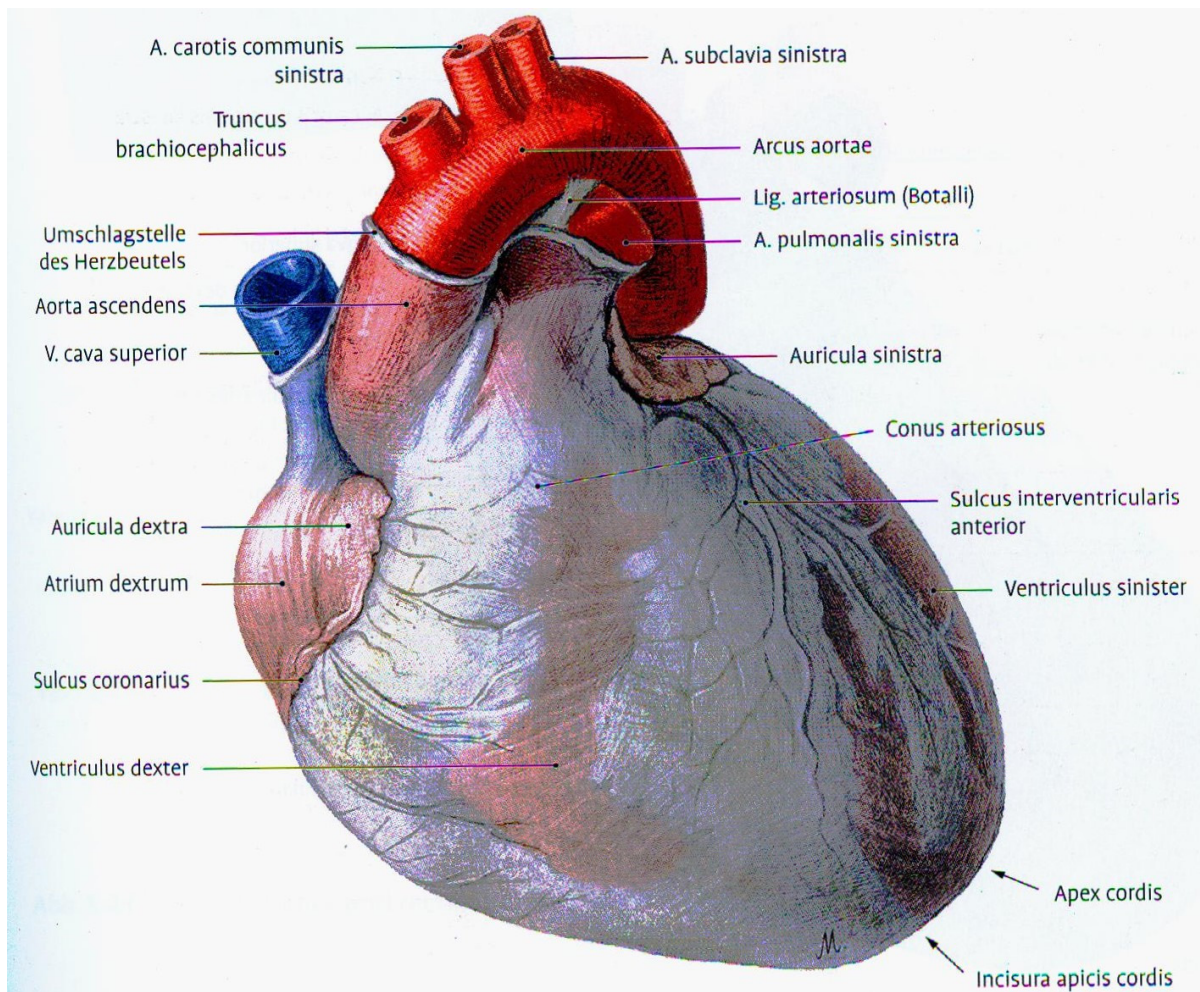


Abbildung 1: Facies sternocostalis (Anderhuber F., 2012.)

Die Herzbasis bilden die Mündungen und Ursprünge der großen zu- und abführenden Gefäße des Herzens, sowie der Herzkranzgefäße⁵. Als sogenanntes Venenkreuz werden die fast senkrecht einmündende obere und untere Hohlvene in den rechten Vorhof und die dazu horizontal stehenden Lungenvenen bezeichnet⁵. Die Beziehung zwischen Aorta und Truncus pulmonalis ist durch eine Kreuzung dieser beiden gekennzeichnet⁵. Dabei zieht die Aorta ascendens nach rechts und der Truncus pulmonalis nach links⁵. Aus der Aorta zweigen die linke und rechte Koronararterie ab⁵.

Rechter Vorhof

Der rechte Vorhof besteht aus einem hinteren und vorderen Abschnitt⁶. In den hinteren Bereich mit dem Sinus venarum cavarum münden die beiden Hohlvenen, während der vordere Abschnitt mit dem Herzohr durch eine Leiste, der Crista

terminalis, vom hinteren abgegrenzt ist⁶. Kleine Muskelbälkchen, die Mm. Pectinati, entspringen von der Crista terminalis⁶. Deshalb hat der vordere Abschnitt des rechten Vorhofes ein ausgeprägtes Binnenrelief im Gegensatz zum glattwandigen hinteren Abschnitt³. Aufgrund des vorherrschenden Niederdrucks ist die Wand des rechten Vorhofes dünn⁶.

Rechte Kammer

Im Querschnitt erscheint die rechte Kammer halbmondförmig und dünnwandig aufgrund des geringen Widerstandes im Lungenkreislauf⁵. Wie der rechte Vorhof kann auch die rechte Kammer in zwei Anteile gegliedert werden⁵. Mit der Trikuspidalklappe beginnt die Einflussbahn, die in die Ausflussbahn bis zum Truncus pulmonalis übergeht. Während die Einflussbahn von netzförmig angeordneten Muskeltrabekeln durchsetzt ist, zeigt sich die Ausflussbahn glattwandig. Die Grenze zwischen den beiden Bahnen wird durch eine muskulär begrenzte Öffnung gebildet, welche aus der Crista supraventricularis, Trabecula septomarginalis und dem M. papillaris anterior besteht⁵.

Linker Vorhof

Der linke Vorhof ist dickwandiger, glatt und erhält über die Pulmonalvenen sauerstoffreiches Blut aus den Lungen⁵. Im restlichen Vorhof sind Mm. Pectinati vorhanden³.

Linke Kammer

Aufgrund des Hochdrucksystems besitzt die linke Kammer eine sehr kräftige Wand². Auch hier gibt es wieder eine Einfluss- und Ausflussbahn. Die Einflussbahn zieht vom Ostium atrioventriculare sinistrum bis zur Herzspitze und ist mit feinen Muskelbälkchen, den Trabeculae carneae, besetzt⁵. Von der Spitze ab beginnt die Ausflussbahn, die zur Aortenklappe hin ansteigt und glattwandig ist⁵.

Abbildung 2 zeigt alle vier Kammern im Frontalschnitt in der Ebene der Atrioventrikularklappen.

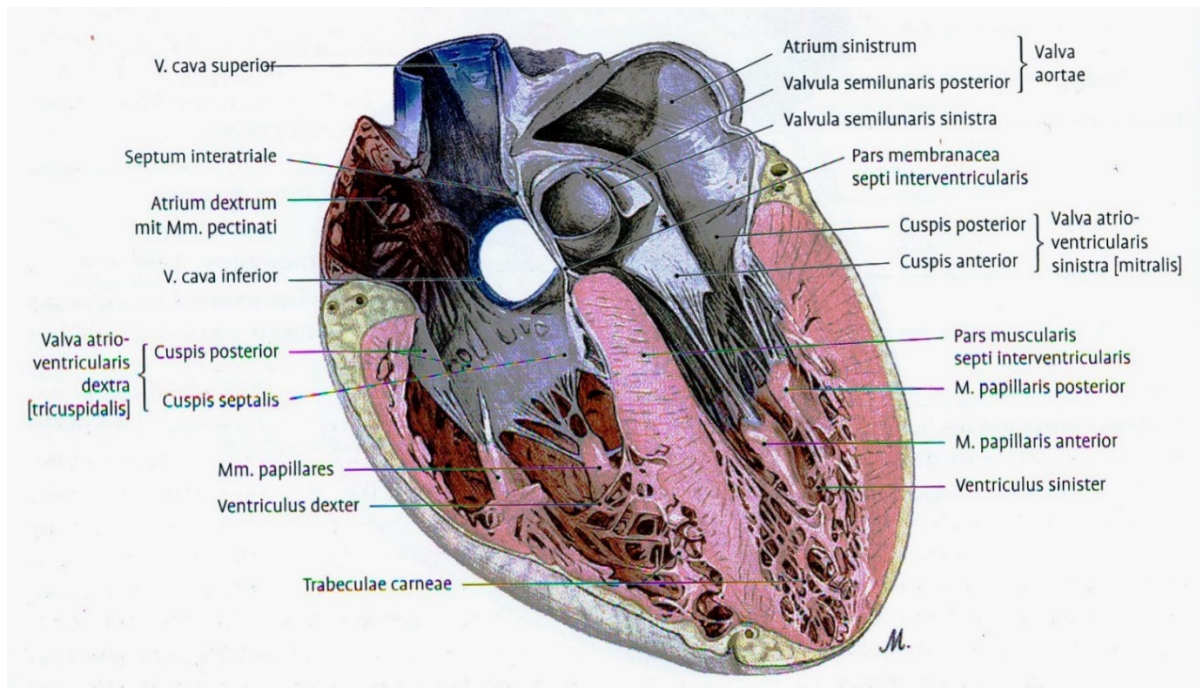


Abbildung 2: Frontalschnitt auf Ebene der AV-Klappen (Anderhuber F., 2012.)

Überblick über die Herzklappen

Am Herzen werden grundsätzlich die Vorhof-Kammer-Klappen von den Gefäßklappen unterschieden. Erstere liegen an der Vorhof-Kammer Grenze im Ostium atrioventriculare sinistrum und dextrum⁶. Sie bestehen aus einer dünnen, gefäßfreien Bindegewebsplatte mit Endokardüberzug. Dabei handelt es sich um Segelklappen, die einen Rückstrom des Blutes in die Vorhöfe bei Kammerkontraktion verhindern sollen⁶. Die linke Klappe, auch Mitralklappe genannt, besteht aus zwei Segeln: Cusps anterior und Cusps posterior. Sie erreichen den Anulus fibrosus am Herzskelett und werden von den Mm. Papillares gehalten⁶. Die rechte Klappe weist drei Segel auf, weshalb sie auch Trikuspidalklappe genannt wird: Cuspides anterior, posterior und septalis⁶. Bei den Gefäßklappen handelt es sich um Taschenklappen, die ebenfalls aus dünnem Bindegewebe mit Endokardüberzug bestehen. Sie werden als Pulmonalklappe oder Aortenklappe bezeichnet⁶.

Die Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe und jener der Kammern wird durch das Herzskelett vollständig getrennt. Nur Muskelfasern des Erregungsleitungssystems durchqueren das Herzskelett an eng umschriebener Stelle. Es besteht aus derben Kollagenfasergeflechten mit nur spärlichen elastischen Netzen. Vom Herzskelett entspringen die Vorhof- und die Kammermuskulatur. Das Herzskelett liegt in der

Ventilebene des Herzens, umgibt die beiden Atrioventrikularostien mit den Anuli fibrosi dextri und umgreift die Wurzeln von Aorta und Truncus pulmonalis⁷.

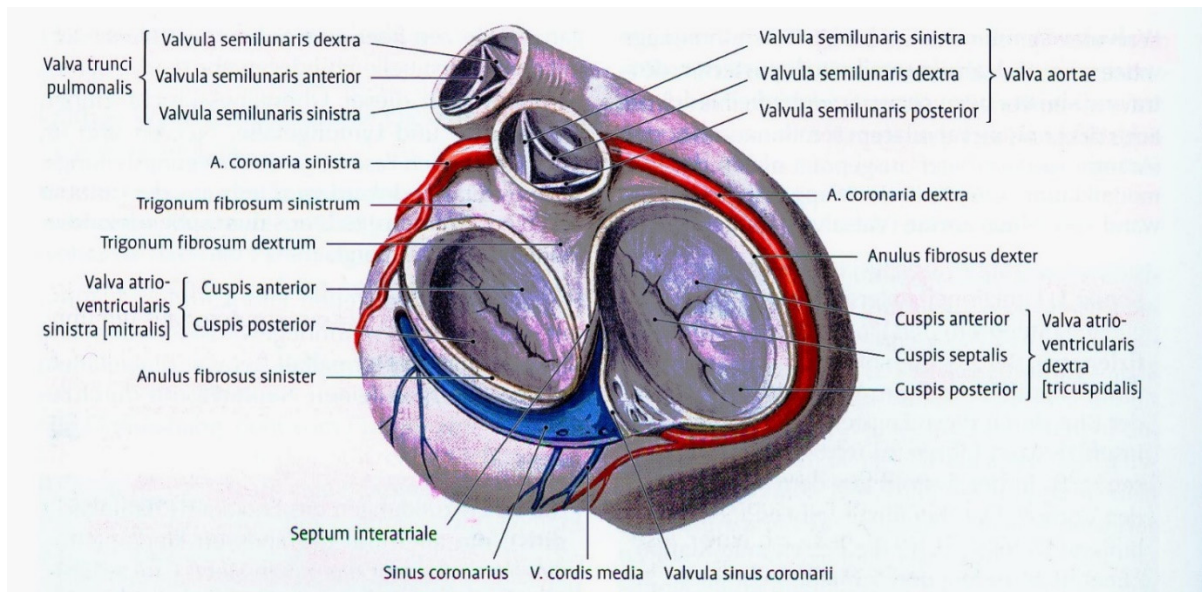


Abbildung 3: Herzklappen auf Ventilklassenebene (Anderhuber F., 2012,)

Gefäßversorgung des Herzens

Das Herz wird durch die Herzkranzgefäße mit Blut versorgt. Die beiden Herzkranzarterien (A.coronaria dextra und A.coronaria sinistra) entspringen aus dem rechten und linken Sinus aortae. Ihre Äste dringen von außen in das Myokard ein⁷. Die Blutversorgung erfolgt während der Diastole, da zu diesem Zeitpunkt die Herzmuskulatur entspannt ist und dadurch besser perfundiert werden kann. Die Venen treten gleichfalls an die äußere Herzoberfläche, folgen annähernd den Arterien und geben ihr Blut über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof ab⁷.

⁷ (Leonhardt H, 1987)

1.2.2 Physiologie des Herzens

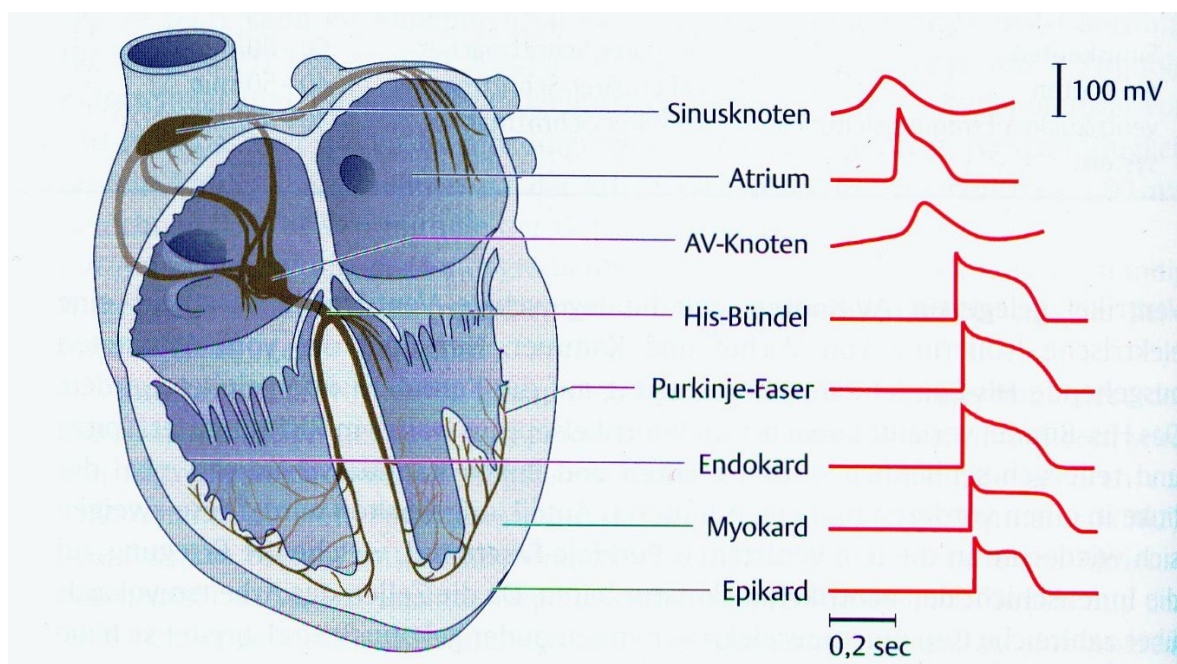
Bei der Physiologie des Herzens können grob zwei größere Bereiche unterschieden werden. Dazu gehört zum einen die Elektrophysiologie, die die Herzerregung genauer beschreibt, und die Herzmechanik. Des Weiteren soll auch auf die Steuerung der Herztätigkeit eingegangen werden.

Elektrophysiologie

Die Zellen des Herzens werden in Zellen des Arbeitsmyokards und in Zellen des Erregungsbildungs- sowie Erregungsleitungssystems eingeteilt⁸.

Die Muskelzellen des Arbeitsmyokards gehören zur quergestreiften Skelettmuskulatur und bilden über Glanzstreifen gekoppelte funktionelle Synzytien⁸. Für eine bessere elektrische Kommunikation innerhalb der Glanzstreifen gibt es sogenannte gap junctions. Dadurch können die Aktionspotentiale schneller weitergeleitet werden. Für den mechanischen Zusammenhalt der Zellen befinden sich innerhalb der Glanzstreifen Desmosomen⁸.

Das Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem weist einen hierarchischen Aufbau auf. Dieser beginnt mit dem Sinusknoten, gefolgt von AV-Knoten, His-Bündel, rechter und linker Kammerschenkel und als letztes die Purkinje-Fasern⁸. Diese Abfolge wird auch in **Abbildung 4** veranschaulicht.



⁸ (Behrends Jan C., 2012)

Abbildung 4: Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem (Behrends Jan C., 2012)

Der Sinusknoten gilt als Schrittmacher, der für die Herzfrequenz zwischen 60-80 Schläge pro Minute verantwortlich ist. Falls es zu einem Ausfall der Schrittmacherfunktion kommt, übernehmen die nachfolgenden Strukturen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems diese Funktion. Allerdings nimmt die Leitungsgeschwindigkeit und damit auch die Herzfrequenz vom Sinusknoten zu den Purkinje-Fasern ab. Im Gegensatz zum Arbeitsmyokard enthalten hier die Zellen viel Glykogen, was eine entscheidende Rolle für die schnelle Erregungsübertragung spielt. Ebenfalls spielen die zahlreichen gap junctions unterhalb des AV- Knotens, welche die Zellen miteinander verknüpfen, eine wichtige Rolle für die hohe Geschwindigkeit der Erregungsübertragung⁸.

Das Ruhemembranpotential entsteht, wenn die Herzmuskelzellen nicht erregt werden, durch eine unterschiedliche Membranpermeabilität für einwertige Ionen (Na^+ , K^+ , Cl^-)⁸. Das Ruhepotential im Arbeitsmyokard wird v.a. durch den einwärtsgerichteten K^+ -Strom bestimmt und beträgt ca. -80 mV. Für die Aufrechterhaltung des Ionengradienten sorgt die Na^+ - K^+ -ATPase⁸. Im Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem beträgt das Ruhepotential im Sinusknoten und AV-Knoten ca. -60 mV aufgrund fehlender K^+ -Ströme. Dadurch sind auch spontane Depolarisationen möglich. Im übrigen Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem liegt das Potential bei ca. -90 mV⁸.

Die Entstehung des Aktionspotentials von Sinusknoten und AV-Knoten sind sich sehr ähnlich. Aufgrund des fehlenden K^+ -Stromes treten spontane Depolarisationen ausgehend vom Ruhepotential auf. Für die Spontandepolarisationen ist ein Kationenstrom I_f verantwortlich, der eine langsame Depolarisation bis zur Schwelle von -40mV bewirkt. Ist diese Schwelle überschritten, kommt es zur Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle wodurch die Sinusknotenzellen depolarisiert werden. Über spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle erfolgt die Repolarisation. Das Aktionspotential im Arbeitsmyokard, zu dem die Zellen des Vorhofmyokards und Ventrikelmyokards zählen, ist durch einen raschen Anstieg gekennzeichnet⁹. Es ist durch drei Phasen mit jeweils unterschiedlichen Ionenströmen gekennzeichnet: Die Depolarisation, wodurch auch der steile Anstieg entsteht, ist durch den schnellen Na^+ -Einstrom bedingt. Die K^+ -Auswärtsströme stellen die erste schnelle Repolarisation dar, bevor die 2. Phase oder auch Plateauphase beginnt. Sie entsteht durch einen langsamen Ca^{2+} -Einstrom. Dieser ist für die Länge des

Aktionspotentiales von 200-400 ms verantwortlich und spielt eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Herzmuskelkontraktionen. Die letzte Phase ist die Repolarisation. Hier wird durch auswärtsgerichtete K^+ -Ströme wieder das Ruhepotential hergestellt⁸. Wie **Abbildung 5** zeigt, besitzen Sinus- und AV-Knoten nur einen relativ flachen Anstieg des Aktionspotentiales, die Zellen des Arbeits- und Vorhofmyokards aufgrund der raschen spannungsgesteuerten Na^+ -Kanäle einen hohen Anstieg des Aktionspotentiales⁹.

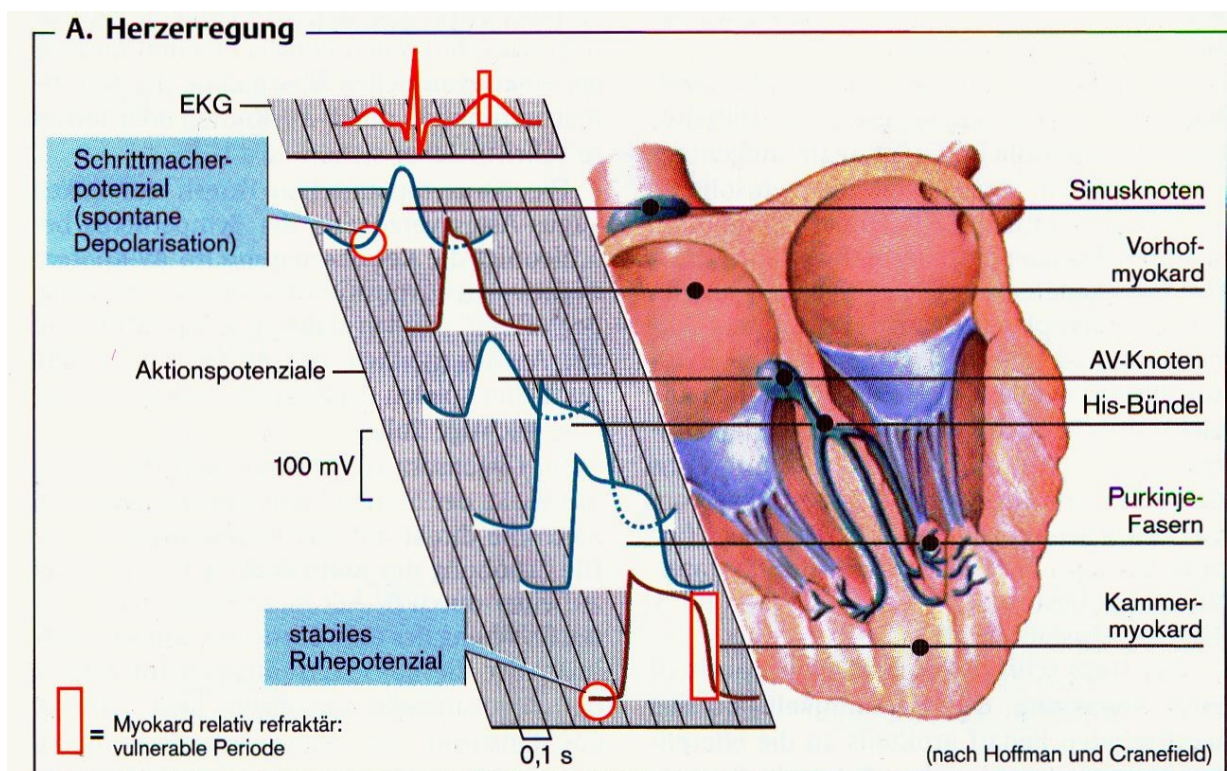


Abbildung 5: Herzerregung im Sinus- und AV-Knoten, sowie dem Arbeitsmyokard (Silbernagel Stefan, 2013)

Mechanik des Herzens

Ein Herzzyklus besteht aus der Systole und Diastole, die sich weiter unterteilen lassen: Zur Systole gehört die Anspannungs- und Austreibungsphase, zur Diastole die Entspannungs- und Füllungsphase. In der Anspannungsphase der Systole kommt es durch die Kontraktion der Kammern zu einem Anstieg des intraventrikulären Druckes. Steigt der Ventrikeldruck über den Druck des Vorhofes, schließen sich die AV-Klappen. Da nun alle Klappen geschlossen sind, wird der Druck nur über das vorhandene Füllungsvolumen weiter gesteigert. Dies wird auch

⁹ (Silbernagel Stefan, 2013)

als isovolumetrische Anpassungsphase bezeichnet⁸. Übersteigt der Ventrikeldruck den Aortendruck, öffnen sich die Taschenklappen und die Austreibungsphase beginnt. Während der Systole wandert die Ventilebene herzsitzenwärts und gewährt somit den Bluteinstrom in die Vorhöfe⁸.

In der Entspannungsphase der Diastole schließen sich die Taschenklappen, wenn der Ventrikeldruck unter den Druck in der Ausflussbahn fällt. Da auch hier wieder alle Klappen geschlossen sind, erfolgt die Erschlaffung isovolumetrisch. Sobald der Ventrikeldruck unter den Vorhofdruck sinkt, öffnen sich die AV-Klappen und die Füllung beginnt. Die Ventilebene befindet sich wieder in der Ausgangsposition. So kann der Herzzyklus wieder von vorne beginnen⁸.

Steuerung der Herztätigkeit

Pro Minute werden 5-6 Liter Blut vom Herzen in den Körperkreislauf ausgeworfen. Um diese Menge zu gewährleisten, wird die Herztätigkeit über zwei Mechanismen reguliert: Den Frank-Starling-Mechanismus (**Abbildung 6**) und die Strukturen des vegetativen Nervensystems. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt die Anpassungsfähigkeit des Herzens an eine erhöhte Vor- oder Nachlast. Durch vermehrte Muskelarbeit erhöht sich der venöse Rückstrom zum rechten Herzen, sodass auch das enddiastolische Füllungsvolumen im linken Ventrikel zunimmt. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Dehnung des Herzens, das als eine Erhöhung der Vorlast (= Preload) bezeichnet wird⁸. Als Folge vergrößert sich auch das Schlagvolumen. Das Herz ist damit in der Lage eine größere Blutmenge auch wieder herauszupumpen. Auf eine Erhöhung der Nachlast, was einen erhöhten Auswurfwiderstand bedeutet, reagiert das Herz mit einem Anstieg des Mitteldrucks in der Aorta. So wird zunächst ein kleineres Schlagvolumen ausgeworfen und ein größeres Restvolumen bleibt enddiastolisch im Ventrikel zurück. Bei der nächsten Ventrikelfüllung entsteht ein erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen aufgrund des erhöhten Restvolumens, dadurch steigt das Schlagvolumen wieder auf den ursprünglichen normalen Wert von 60-70 ml an. Somit wird trotz Erhöhung der Nachlast das Herzzeitvolumen in der Aorta konstant gehalten⁸.

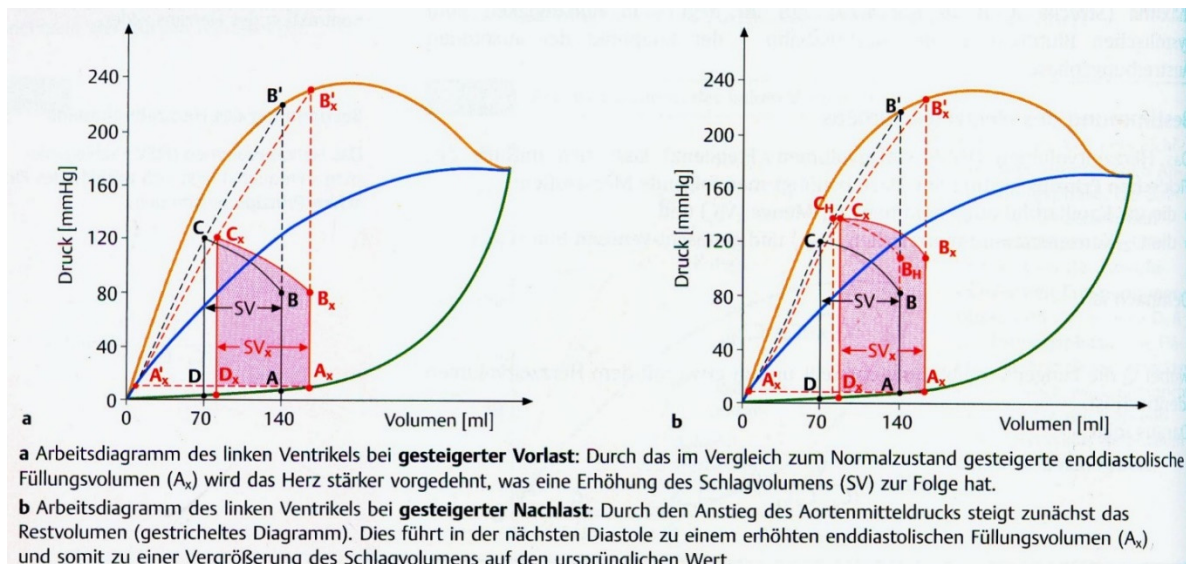


Abbildung 6: Frank Starling Mechanismus (Behrends Jan C., 2012)

Das Herz wird von Sympathikus und Parasympathikus innerviert und reguliert. Der Sympathikus besitzt folgende Wirkungen: **positiv inotrop** (= Steigerung der Kontraktilität) über eine Erhöhung der zytoplasmatischen Kalziumkonzentration, welche durch Bindung von Noradrenalin an β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren die Stimulation von G-Proteinen und damit eine Erhöhung des cAMP-Spiegels auslösen. Eine weitere Wirkung ist **positive Chronotropie** (= Steigerung der Herzfrequenz), die ebenfalls über den Mechanismus des Noradrenalins zu einer Erhöhung von cAMP führt und den Schrittmacherstrom verstärkt. Dadurch wird eine höhere Frequenz an Aktionspotentialen ermöglicht. Die **positive Dromotropie** (= Steigerung der Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten) entsteht durch den verstärkten Ca^{2+} -Einstrom, der zu einem schnelleren Aufstrich des Aktionspotentials führt. Zuletzt bewirkt der Sympathikus eine **positive Lusitropie** (= Steigerung der Relaxationsfähigkeit des Arbeitsmyokards) über einen Rücktransport des Calciums in das sarkoplasmatische Retikulum, worauf hin die Muskelzellen schneller relaxieren⁸. Der Gegenspieler zum Sympathikus ist der Parasympathikus, welcher über Äste des N. vagus den Sinusknoten, den AV-Knoten und die Vorhöfe innerviert. Der dazugehörige Neurotransmitter ist das Acetylcholin. Die Wirkung des Parasympathikus ist **negativ inotrop**, da Acetylcholin muskarinische Acetylcholinrezeptoren aktiviert und über inhibitorische G-Proteine den cAMP-Spiegel senkt. In Folge dessen sinkt auch das intrazelluläre Ca^{2+} . Ebenfalls wirkt er **negativ chronotrop** und **negativ dromotrop**⁸.

1.3 Pulmonale Hypertonie

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist durch eine fortschreitende Obliteration der kleinen Pulmonalarterien gekennzeichnet, die zu einem erhöhtem pulmonalen Gefäßwiderstand, Rechtsherzversagen und fünf Jahre nach der Diagnosestellung bei 25% - 60% der PatientInnen zum Tod führen kann¹⁰. Die Pulmonale Hypertonie wird durch den mittleren pulmonal arteriellen Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg definiert, welcher mittels Herzkatheteruntersuchung bestimmt wird⁷. Die PAH beschreibt eine Subgruppe von PatientInnen mit PH, die durch einen präkapillären Lungenhochdruck charakterisiert werden. Dieser beinhaltet den end-expiratorischen Lungenkapillarenverschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg und den PVR >3 Wood Units (WU). Im Jahr 2011 wurde die Panama Klassifikation mit den zehn Hauptkategorien der pädiatrischen Lungenhochdruck-Gefäßerkrankung vorgestellt. Diese ermöglichen eine genauere Unterscheidung zwischen PH mit und ohne pulmonaler Gefäßerkrankung, zwischen Ein- und Zweikammerzirkulation (single-biventricular circulations), sowie die verschiedenen Ursachen der pädiatrischen PH. In **Tabelle 1** sind die jeweiligen Kategorien genauer abgebildet. Obwohl die PAH mit einer Prävalenz von 2-16 Fälle/Million Kinder eine seltene Erkrankung ist, kommt sie in Risikogruppen (z. Bsp. Systemische Sklerose, Schistosomiasis, Viruserkrankung bei Immundefizienz) häufiger vor⁷. Vor allem in Entwicklungsländern, in denen ein erhöhtes Risiko aufgrund einer begrenzten Gesundheitsversorgung besteht und angeborene oder erworbene Herzerkrankungen nicht behandelt werden, ist die Prävalenz erhöht. Unbehandelte idiopathische arterielle Lungenhochdruckerkrankungen (IPAH) führen bei Kindern nach einem Jahr zum Tod. In der Zeit vor der Prostacyclintherapie betrug die mittlere Überlebenszeit bei Kindern mit IPAH 10 Monate bis zu 2,8 Jahren. Die pädiatrische PAH geht mit Wachstumsstörungen einher, vor allem im Alter zwischen 0 - 5 Jahren, sowie bei PatientInnen mit PAH und angeborenem Herzfehler⁷. Ebenfalls werden bei der Entstehung von IPAH und vererbtem arteriellen Lungenhochdruck (HPAH) Mutationen in den Genen berücksichtigt, davon gehen 300 BMPR2 Mutationen auf die Entstehung von PAH zurück⁷.

¹⁰ (Hansmann Georg, 2017)

**TABLE 3 Panama Classification of PPHVD (2011):
10 Basic Categories**

Category	PPHVD Category
1	Pre-natal 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

Reprinted with permission from del Cerro et al. (13).

PAH = pulmonary arterial hypertension; PPHVD = pediatric pulmonary hypertensive vascular disease.

Tabella 1: Panama Klassifikation von PPHVD 2011 (Hansmann Georg, 2017)

1.3.2 Ursachen und Pathophysiologie

Die PH bei Kindern tritt häufig in Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern, genetischen Syndromen oder als persistierende PH bei Neugeborenen und Säuglingen auf. Des Weiteren sind interstitielle Lungenerkrankungen, bronchopulmonale Dysplasien und Entwicklungsstörungen der Lunge mit einer PH in der Kindheit assoziiert. Bei Erwachsenen gelten die idiopathische, vererbte, drogeninduzierte und Bindegewebskrankheiten assoziierte PAH als Hauptursache

für die PH. Ebenso stellen auch die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen mit Diffusionsstörung, alveolärer Hypoxie und CO₂ Bindung eine häufige Ursache für PH bei Erwachsenen dar.

Eine sehr häufige Form von PAH im Kindesalter ist die mit CHD assoziierte PAH (PAH-CHD). Diese beinhaltet eine prä- und /oder post-Trikuspidklappen Shunt Verletzung mit oder ohne einer pulmonalen Gefäßerkrankung (PVD) wie z. Bsp. hohen PVR und systemischen pulmonal arteriellen Druck. Kinder und junge Erwachsene, die eine CHD-PAH und signifikante PVD haben, profitieren aufgrund des hohen persistierenden PVR nicht von einer Shuntschließung und die rechtsventrikuläre Funktion würde sofort oder einige Monate nach der Schließung versagen. Der Beginn und das Fortschreiten der PVD bei PAH-CHD mit Links-Rechts-Shunt unterscheidet sich abhängig von der Lokalisation der Läsion sehr. Eine CHD-PAH ist nicht mit Links-Rechts-Shunts assoziiert im Gegensatz zu konotrunkalen Defekten wie die Transposition der großen Arterien, welche mit PAH assoziiert sind. Ebenfalls sind ein angeborener Herzfehler mit persistierendem PAH, Fortschreiten oder ein Wiederauftreten nach einer Korrekturoperation von einem kardiovaskulärem Defekt auf kardiologischen Stationen nicht selten anzutreffen⁷.

Des Weiteren kann eine CHD-PAH bei einer Transposition der großen Arterien als persistierende PH bei Neugeborenen und Säuglingen mit oder ohne einer Glykogenspeicherkrankheit auftreten. Allerdings kann er auch viele Jahre nach der erfolgten Switch Operation wieder auftreten und in das Endstadium der PAH münden, was eine beidseitige Lungentransplantation erforderlich machen würde. Häufig werden konotrunkale Defekte bei Patienten mit einem DiGeorge - Syndrom gefunden. Auch beim Down Syndrom, das mit oder ohne einem signifikanten Links -Rechts-Shunt einhergehen kann, kommt es zu einem erhöhten Risiko für PAH. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Risiko bei genetischen Erkrankungen für PAH sowohl vor als auch nach der Operation immer existiert. Dies ist unabhängig davon, ob eine Operation durchgeführt wird oder nicht, und ob ein Links-Rechts Shunt vorliegt oder nicht⁷.

In der klinischen Klassifikation von PH werden die pulmonalen Venenverschlusskrankheiten (PVOD) und /oder pulmonale Kapillarhämangiomatose (PCH) zusammen in der Gruppe 1` aufgelistet, wie auch in **Tabelle 2** ersichtlich ist. Für beide vererblichen Erkrankungen liegt als Ursache eine biallelische Mutation im Gen EIFK2AK4 vor. Risikofaktoren für eine nicht

idiopathische PVOD stellen die Chemotherapie, organische Lösungsmittel oder Tabakrauch, Autoimmun- und entzündliche Erkrankungen wie Hashimoto Thyreoiditis dar. Die PVOD und PCH treten oft nach einer verspäteten Diagnose im Kindes- und Jugendalter auf. Sie gehen mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf, Diffusionsstörung und suspekten Ergebnissen in der Computertomographie (CT) einher⁷.

Der persistierende Lungenhochdruck (PPHN), in **Tabelle 2** der PH Gruppe 1¹ zugeordnet, entsteht als Syndrom bei Neugeborenen in Folge einer Maladaptation mit einer aufrechterhaltenen PVR Erhöhung. Normalerweise fällt nach der Geburt der Gefäßwiderstand, wenn postnatal der pO₂ ansteigt, der pCO₂ abfällt und der arterielle pH steigt. PPHN ist häufig idiopathisch, dennoch kann er mit respiratorischem Versagen/ alveolärer Hypoxie, Lungenerkrankungen durch Entwicklungsstörungen oder pränatalem Verschluss des Ductus Arteriosus einhergehen. Der persistierende Lungenhochdruck ist oft innerhalb der ersten Lebensstage reversibel⁷.

Eine chronisch fortschreitende PH im Kindesalter kann einen frühen Beginn einer idiopathischen PH oder anderen PH Subtypen anzeigen. Zu den häufigsten Ursachen dafür gehören die bronchopulmonale Dysplasie, angeborene Zwerchfellhernie, interstitielle Pneumonie und angeborene Herzfehler⁷.

TABLE 2 Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*

1. Pulmonary arterial hypertension	
1.1 IPAH	
1.2 HPAH	1.2.1 BMPR2 1.2.2 Other mutations, e.g., ACVRL1 (Alk-1), ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.3 Drug and toxin induced	
1.4 Associated with:	1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart diseases 1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomas	1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection
1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn	
2. PH due to left heart disease	
	2.1 LV systolic dysfunction 2.2 LV diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital/acquired pulmonary vein stenosis
3. PH due to lung diseases and/or hypoxia	
	3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstruction	
	4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstruction 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary artery stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms	
	5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Other: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis) segmental pulmonary hypertension

*Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice 2013 (9), and slightly modified in the European Society of Cardiology/European Respiratory Society Guidelines 2015 (2)

LV = left ventricular; HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension; PH = pulmonary hypertension; other abbreviations as in Table 1.

1.3.3 Diagnosestellung

Die endgültige Diagnose der Pulmonalen Hypertonie wird mittels Herzkatheteruntersuchung gestellt. Trotzdem wird als erstes diagnostisches Mittel die transthorakale Echokardiographie gewählt. Weitere diagnostische Möglichkeiten sind die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) und die CT⁷. Die Echokardiographie ermöglicht nicht immer eine umfassende Erhebung der kardiovaskulären Verhältnisse, da in der Pädiatrie die echokardiographischen Variablen spezifische Referenzwerte und einen unterschiedlichen Effekt auf die Genauigkeit der Diagnose von PH bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen haben. Eine Kombination von den gängig verwendeten echokardiographischen Variablen wie die rechte Vorhofgröße oder TAPSE kann Auskunft über die rechts- oder linksventrikuläre Funktion und Größe geben. Zu den nichtinvasiven Methoden gehören die CMR und CT. Mit Hilfe der CMR ist eine Beurteilung der Kammerfunktion, des Blutflusses, der Perfusion und des myokardialen Gewebes möglich. Die Hauptrolle der CTs besteht in der Aufklärung von parenchymatösen Lungenerkrankungen, thrombembolischen Ereignissen und vaskulären Abnormitäten. Bevor eine Behandlung des Lungenhochdrucks erfolgt, sollte eine Herzkatheteruntersuchung bei allen PatientInnen durchgeführt werden. Ausnahme: Es liegt ein erhöhtes Risiko oder ein sehr niedriges Körpergewicht bei Frühgeborenen vor oder es handelt sich um Kinder mit systemischen Gefäßerkrankungen und hämodynamischer Instabilität⁷.

Als mögliche Hinweise auf eine Druck-/Volumenerhöhung im rechten Vorhof wird von den Kardiomyozyten des B – Types das natriuretische Peptid (BNP) und sein N-terminales Produkt (NT - proBNP) als Antwort ausgeschüttet. Ein weiterer Marker für einen myokardialen Zellschaden ist das Troponin T (TnT). Diese beiden stellen die prognostischen Biomarker für eine PAH bei Erwachsenen dar. In Metaanalysen, aus 25 kleinen pädiatrischen Studien bestehend, gelten folgenden Marker für einen pädiatrischen Lungenhochdruck als prognostisch wegweisend: NT-proBNP, World Health Organization funktional class (WHO-FC), PVR, mittlerer Druck im rechten Vorhof, Herzindex und das Ansprechen auf eine akute Vasodilatatorgabe⁷.

1.3.4 Therapie

Die pharmakologische Therapie des Lungenhochdrucks hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. So konnten sich fünf verschiedene Wirkstoffklassen bei Erwachsenen etablieren. Allerdings wurden die therapeutischen Behandlungsansätze für Erwachsene nicht ausreichend an Kindern überprüft. Die Hauptziele der Lungenhochdrucktherapie sind folgende⁷:

- 1) Vasodilatation der Pulmonalarterien
- 2) Verringerung des Druckes und Unterstützung des rechten Ventrikels
- 3) Vermeidung von Koronarischämie und Herzversagen
- 4) Verbesserung der klinischen Symptomatik

Die Therapie der Wahl für pädiatrische idiopathische PH ist immer noch die Gabe von Calciumkanalblockern, sofern die Kriterien einer PH auf die akute Vasoreaktion bei Gabe von NO und Sauerstoff, wie in **Abbildung 7** dargestellt, erfüllt sind. Falls dies nicht der Fall ist, gibt es drei weitere Hauptangriffspunkte für die Therapie: NO-Weg, Endothelinweg, und Prostacyclinweg. Letztendlich sind nur zwei Medikamente, nämlich Sildenafil und Bosentan, von der Food and Drug Administration und European Medicines Agency für die Anwendung bei Kindern geprüft worden. Auf diese beiden soll im Folgenden genauer eingegangen werden⁷. Sildenafil ist ein aktiver Inhibitor von Prostaglandin E₅. Dadurch wird eine Vasodilatation bewirkt und antiproliferative Effekte der cGMP gezeigt⁷.

Die Wirkung von Sildenafil wurde in zwei randomisierten, Placebo - kontrollierten Studien STARTS-1 und STARTS-2 bei bisher unbehandelten Kindern mit PAH nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studien führten zu unterschiedlichen Zulassungen des Medikaments. Zum einen sprach die EMA im Jahr 2011 die Zulassung für Sildenafil für Kinder aus, die älter als ein Jahr sind. 2013 korrigierte sie ihre Angaben und gab eine Warnung an für eine erhöhte Mortalität bei hohen Dosen von Sildenafil. Die FDA warnte generell vor einem chronischen Gebrauch dieser Substanz, allerdings räumte sie 2014 ein, dass es keine Kontraindikationen für Kinder- und Jugendliche bis 17 Jahre mit PAH gibt. Bei Kindern mit PAH, angeborenem Herzfehler und einem Gewicht unter 20 kg wurde kein erhöhtes Risiko bei Hochdosisgaben von Sildenafil festgestellt⁷.

<p>PH</p> <p>mPAP ≥ 25 mm Hg in children >3 months of age at sea level</p>
<p>PAH</p> <p>mPAP ≥ 25 mm Hg</p> <p>PAWP ≤ 15 mm Hg*</p> <p>PVRI >3 WU $\times m^2$</p>
<p>IPAH</p> <p>PAH with no underlying disease known to be associated with PAH</p>
<p>HPAH</p> <p>PAH with no underlying disease but with positive family history or positive genetic testing</p>
<p>PHVD</p> <p>For biventricular circulations:</p> <p>mPAP ≥ 25 mm Hg and PVRI >3 WU $\times m^2$</p> <p>For circulations with cavopulmonary anastomosis (e.g., Fontan physiology):</p> <p>Mean TPG >6 mm Hg (calculate mPAP – mLAP or PAWP) or PVRI >3 WU $\times m^2$</p>
<p>AVT to assess prognosis and indication for specific PH therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • The hemodynamic change that defines a positive response to AVT in pediatric PH without shunt ($Q_p:Q_s = 1:1$) should be considered a more than 20% fall in mean PAP and PVRI/SVRI ratio without a decrease in cardiac output (i.e., positive acute vasoreactivity response in IPAH/HPAH)† • This is a modification of the Barst criteria (1986) for positive AVT.
<p>AVT in patients with CHD and shunt to assess operability (Figure 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • With significant L-R shunt, the aforementioned criteria need some modification due to different underlying pathophysiology. • The hemodynamic change that defines a positive response to AVT in PAH associated with a shunt defect ($Q_p:Q_s >1.5$; APAH-CHD shunt) for children should be considered as a more than 20% fall in PVRI and PVRI/SVRI with respective final values of PVRI <6 WU and PVRI/SVRI <0.3.
<p>PAH associated with portal hypertension (PH group 1) is a rare condition in childhood that may occur in patients with liver disease and/or catheter-associated occlusion of the portal vein. PAH associated with connective tissue disease (CTD) (group 1 PH) is rare in childhood, with systemic sclerosis (up to 16%) and systemic lupus erythematosus probably carrying the highest risk for PAH development.</p>
<p>*Please note that PAWP ≤ 15 mm Hg is used in the European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2016 Guidelines on Pulmonary Hypertension (2) and the 2013 PH World Symposium documents (11), but that PAWP <15 mm Hg is used in the American Heart Association/American Thoracic Society Guidelines on pediatric PH (4). †Detailed hemodynamic definitions of PH (e.g., pre-capillary vs. post-capillary PH, value of the diastolic transpulmonary pressure gradient, definition of acute vasoreactivity in PAH-CHD shunt lesions and PAH without a shunt) are presented in Apitz et al. (53).</p> <p>APAH = associated pulmonary arterial hypertension; AVT = acute vasoreactivity testing; CHD = congenital heart disease; HPAH = heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension; L-R = left-to-right; mLAP = mean left atrial pressure; mPAP = mean pulmonary artery pressure; PAH = pulmonary arterial hypertension; PAWP = pulmonary artery wedge pressure (synonymous with pulmonary capillary wedge pressure; not synonymous with pulmonary capillary pressure); PH = pulmonary hypertension; PHVD = pulmonary hypertensive vascular disease; PVRI = pulmonary vascular resistance index; Q_p = pulmonary blood flow; Q_s = systemic blood flow; SVRI = systemic vascular resistance index; TPG = transpulmonary pressure gradient; WU = Wood unit(s).</p>

Abbildung 7: PH Definition (Hansmann Georg, 2017)

Das zweite Medikament Bosentan ist ein Endothelin-A und -B Rezeptorantagonist, der gegen die Vasokonstriktion und Mitogenetische Effekte des Endothelin-1 Weges wirkt. Mehrere randomisiert kontrollierte Studien zeigten eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, FC, Hämodynamik, echokardiographischen Parametern und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung. Des Weiteren wurde in retrospektiven Studien bewiesen, dass die Bosentan Therapie sicher ist und den Krankheitsfortschritt bei Kindern mit PAH verzögert. Die EMA genehmigte die Zulassung des Medikaments bei Kindern mit PAH, welche älter als ein Jahr sind. Die Maximaldosis beträgt 2mg/kg zweimal täglich. Zusätzlich sollte bei Gabe von Bosentan die Leberfunktion bei Kindern monatlich getestet werden, vor allem bei einem Alter über 12 Jahren⁷.

1.4 Echokardiographie

Neben den elektrokardiographischen Methoden spielen auch die bildgebenden Verfahren wie die Echokardiographie eine wesentliche Rolle. Diese zählt mittlerweile zu den Standarduntersuchungsverfahren in der Diagnostik von Herzerkrankungen¹¹. Die Echokardiographie basiert auf dem gleichen Prinzip wie die Sonographie, welche zu den Schnittbildverfahren zählt. Dieses beruht auf der Aussendung von Ultraschallwellen und dem Empfang der im Gewebe reflektierten Schallwellen (Echos)⁸. Die Frequenz der Ultraschallwellen liegt über der menschlichen Hörschwelle (> 20 kHz). Die Frequenz der in der Echokardiographie verwendeten Ultraschallköpfe liegt bei der transthorakalen Untersuchung im Bereich zwischen 2,0 und 5,0 MHz (Kunert M., 2010)¹². Schallwellen sind mechanische Schwingungen, die an Materie gebunden sind. Die Energie wird dabei nur in Ausbreitungsrichtung der Welle, nämlich longitudinal, transportiert⁸. Diese Schallwellen werden durch die Kenngrößen Wellenlänge (λ), Frequenz (f) und Amplitude (A) beschrieben. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ($\lambda \cdot f$) hängt wesentlich von der Dichte und Kompressibilität des zu durchdringenden Gewebes ab. Als Grundregel für alle sonographischen Untersuchungen gilt, je niedriger die Frequenz, desto größer die Eindringtiefe und je höher die Frequenz, desto höher die Ortsauflösung. Bedingt durch diese Gegebenheit muss bei jeder Ultraschalluntersuchung ein Kompromiss hinsichtlich Eindringtiefe und Auflösung eingegangen werden⁸.

1.4.1 Darstellungsarten

A-Mode

Bezeichnet die einfachste Art des Puls-Echo-Prinzips. Nach einem kurzen Schallimpuls werden die Amplituden des Echos auf einer Zeitachse aufgetragen (A-Mode = Amplitudenbild), die Zeitachse entspricht somit der Entfernung vom Schallkopf, bei konstanter Schallausbreitung im Gewebe. A-Mode-Verfahren kommen in der Echokardiographie nicht zum Einsatz⁸.

¹¹ (Reiser M., 2011)

¹² (Kunert M., 2010)

B-Mode

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine zweidimensionale Sonographie. Es werden den Echos, in Abhängigkeit ihrer Amplitude im Verlauf der Laufstrecke, Grauwerte zugeordnet. Je höher die Amplitude, desto stärker nähert sich der Grauwert an Weiß an. Dies ergibt somit ein Helligkeitsschnittbild (B-Mode = brightness mode). Der B-Mode ermöglicht die Beurteilung sämtlicher kardialer Strukturen⁸.

M-Mode

Bei der M-Mode Darstellung handelt es sich um eine eindimensionale Ultraschallmessung in Abhängigkeit von der Zeit¹². Es werden dabei nur die im Ultraschallbündel hintereinanderliegenden Strukturen und ihre Bewegungen in der Längsachse im Schallstrahl dargestellt¹¹. Die M-Mode Darstellung wird vor allem zur Beurteilung von rasch ablaufenden Bewegungen im zeitlichen Verlauf eingesetzt, wie z.Bsp. in der Darstellung von Herzklappenbewegungen¹².

1.4.2 Dopplerechokardiographie

Das Dopplerprinzip beschreibt die Änderung von Schallfrequenzen bei Bewegung der Schallquelle oder des Reflektionsortes¹³. Bei der Dopplerechokardiographie nutzt man die Frequenzverschiebung, welche auftritt, wenn Schallwellen von den sich bewegenden Blutzellen reflektiert werden. Dadurch kann die Blutflussrichtung und die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden. Um eine möglichst genaue Messung zu erhalten, ist es erforderlich, den Ultraschallstrahl möglichst parallel zur Flussrichtung zu halten. Daraus ergibt sich eine Winkelabhängigkeit des Verfahrens¹⁴. Man unterscheidet folgende Dopplerarten:

CW-(Continuous-wave)-Doppler: Bei diesem Verfahren werden kontinuierlich Schallwellen ausgestrahlt und wieder empfangen¹⁴. Bei dieser Methode kann jedoch nicht bestimmt werden, wo das Dopplersignal entsteht. Eine Strömung in Richtung des Schallkopfs wird oberhalb der Nulllinie aufgetragen, eine Strömung weg vom Schallkopf wird unterhalb der Nulllinie aufgetragen. Ein Vorteil des cw-Dopplers ist, dass sich auch sehr hohe Flussgeschwindigkeiten messen lassen¹³.

PW-(Pulsed-wave)-Doppler: Bei diesem Verfahren wird im gepulsten Betrieb

¹³ (Th., 2010)

¹⁴ (Haas N.A., 2011)

gearbeitet, das heißt der Schallkopf wechselt zwischen Senden und Empfangen von Schallwellen. Diese Methode macht es möglich, Geschwindigkeiten in einem bestimmten Tiefenbereich zu messen¹³. Der PW-Doppler ermöglicht somit die Ermittlung von Flussgeschwindigkeiten an bestimmten Strukturen z.Bsp. im rechten Ausflusstrakt. Limitierungen gibt es hinsichtlich der maximal erfassbaren Flussgeschwindigkeiten¹².

FKDS (Farbkodierte Dopplersonographie): Beim Farbdoppler werden die Doppler-Shifts farbig kodiert und sollen somit die Blutflussanalyse erleichtern. Bewegt sich der Blutfluss auf den Schallkopf zu, so wird dieser rot dargestellt, bewegt er sich vom Schallkopf weg wird er blau dargestellt¹³.

1.4.3 Standardschnitte

Die Besonderheit der Echokardiographie ergibt sich durch die Lage des Herzens im Thorax. Das Herz wird zum Teil von Knochen (Rippen, Sternum) und von Lungengewebe umgeben. Die Folge ist, dass das Herz nur über sogenannte Schallfenster gut darstellbar ist. Folgende Thorax-Regionen ermöglichen eine Echokardiographie:

- Links parasternal
- Links apikal
- Subkostal
- Rechts parasternal
- Suprakostal

Eine Verbesserung der Qualität der Untersuchung wird erreicht, wenn der zu Untersuchende während des Schallens bestimmte Atemmanöver durchführt¹¹. Zur Standardisierung und leichteren Reproduzierbarkeit wird das Herz in drei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen unterteilt¹¹:

- Ebene der langen Achse (Längsachse)
- Ebene der kurzen Achse (Querachse)
- Apikale Schnittebene

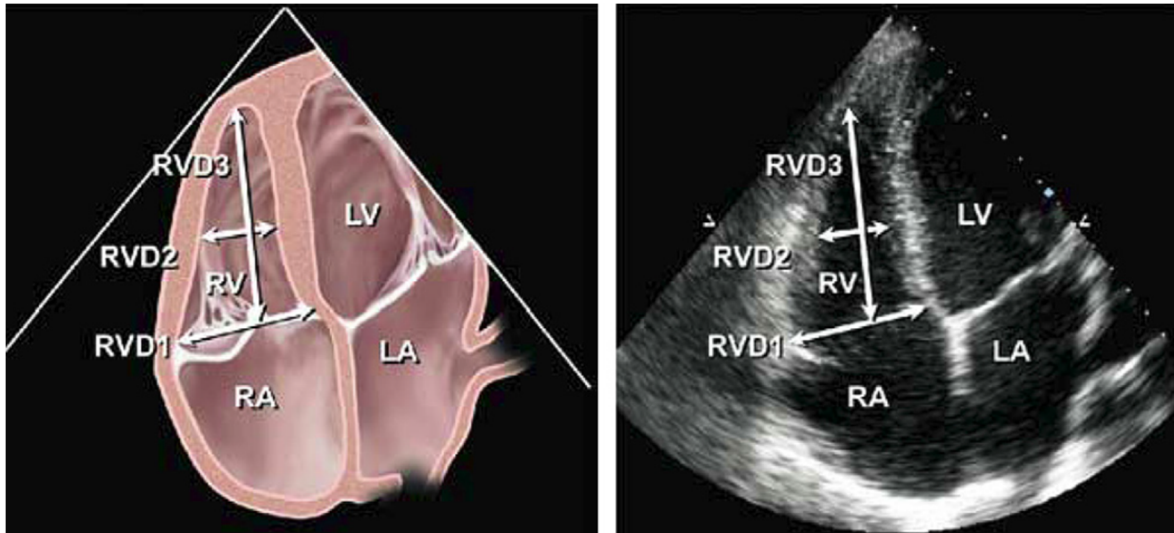


Abbildung 8: apikaler Vierkammerblick (Rudski LG, 2010 Jul;)

Links ist das Herz mit seinen vier Räumen schematisch dargestellt: Vorne an der Spitze (oben auf der Abbildung) die Herzspitze mit den Ventrikeln, welche durch die Klappen (weiß dargestellt) von den Vorhöfen getrennt werden. Rechts ist das Herz so dargestellt, wie man es tatsächlich mittels Echokardiografie im apikalen Vierkammerblick sehen sollte.

1.5 Herzfunktionsparameter

Bei pädiatrischen PatientInnen mit Verdacht auf PH oder der bestätigten Diagnose sollten die folgenden Parameter in der Echokardiographie beurteilt werden:

TAPSE: Die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) wird im apikalen 4-Kammer-Blick mittels M-Mode gemessen. Gemessen wird dabei der Bewegungsumfang der Trikuspidalklappe von Enddiastole zu Endsystole¹⁵. Dabei hält sie den niedrigsten Punkt der Diastole und den größten in der Systole fest¹². Je größer die Senkung der Klappenebene in der Systole ist, desto besser ist die rechtsventrikuläre Funktion¹⁶. Die TAPSE korreliert stark mit den Ergebnissen von Angiographien und ist außerdem nicht stark untersucherabhängig¹⁷. Die TAPSE dient vor allem als Parameter der systolischen rechtsventrikulären Funktion und gibt Auskunft über die Funktionalität des Rechtsherzsystems¹⁴.

RVOT VTI: Das right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI) dient weniger der Ermittlung der rechtsventrikulären Funktion, sondern ist ein mögliches

¹⁵ (M., 2006)

¹⁶ (Rudski LG, 2010 Jul;)

¹⁷ (Kaul S)

Maß zur Beurteilung des pulmonalen Blutflusses und ist somit eine Alternative zur rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, welche sich aus den Volumina des rechten Ventrikels ermitteln lässt. Die Messung dieser hat sich aufgrund der schwierigen Messbarkeit der Volumina nicht durchgesetzt. Zur Messung des RVOT VTI wird mittels PW-Doppler der RVOT über die parasternal kurze Achse dargestellt. Der Doppler soll dabei so eingestellt werden, dass nur der Klappenschluss der Pulmonalklappe sichtbar ist^{18 19 20}. Es sollen 3 - 5 Herzschläge abgebildet werden¹⁴, bevor mittels dem in den Ultraschallgeräten eingebauten Berechnungsprogrammen der RVOT VTI berechnet wird²¹.

TR: Tricuspid Regurgitation (TR) wird bei nahezu 80% der PatientInnen mit einem systolisch pulmonalen Druck über 35 mmHg gefunden. Dennoch kann keine strikte Beziehung zwischen dem Grad der Trikuspidalinsuffizienz und der Pulmonalen Hypertonie hergestellt werden. Bei der Messung des TR-Flusses sollte die CW-Linie parallel zur Richtung des TR-Flusses sein. Das typische TR - Signal ist mehr oder weniger symmetrisch. Ein verspäteter Peak kann ein Hinweis auf eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion sein. Im Gegensatz dazu ist ein sehr früher Peak und eine niedrige Maximalgeschwindigkeit bei einer sehr schweren Trikuspidalinsuffizienz zu finden. In diesem Fall gibt es einen gleichen Druck zwischen dem rechten Vorhof und der rechtem Kammer²².

¹⁸ (Abbas AE, kein Datum)

¹⁹ (Farzaneh-Far R, kein Datum)

²⁰ (Köstenberger M, kein Datum)

²¹ (Oh JK, 1994)

²² (<https://www.123sonography.com/ebook/assess-pulmonary-hypertension>, 25.02.2019)

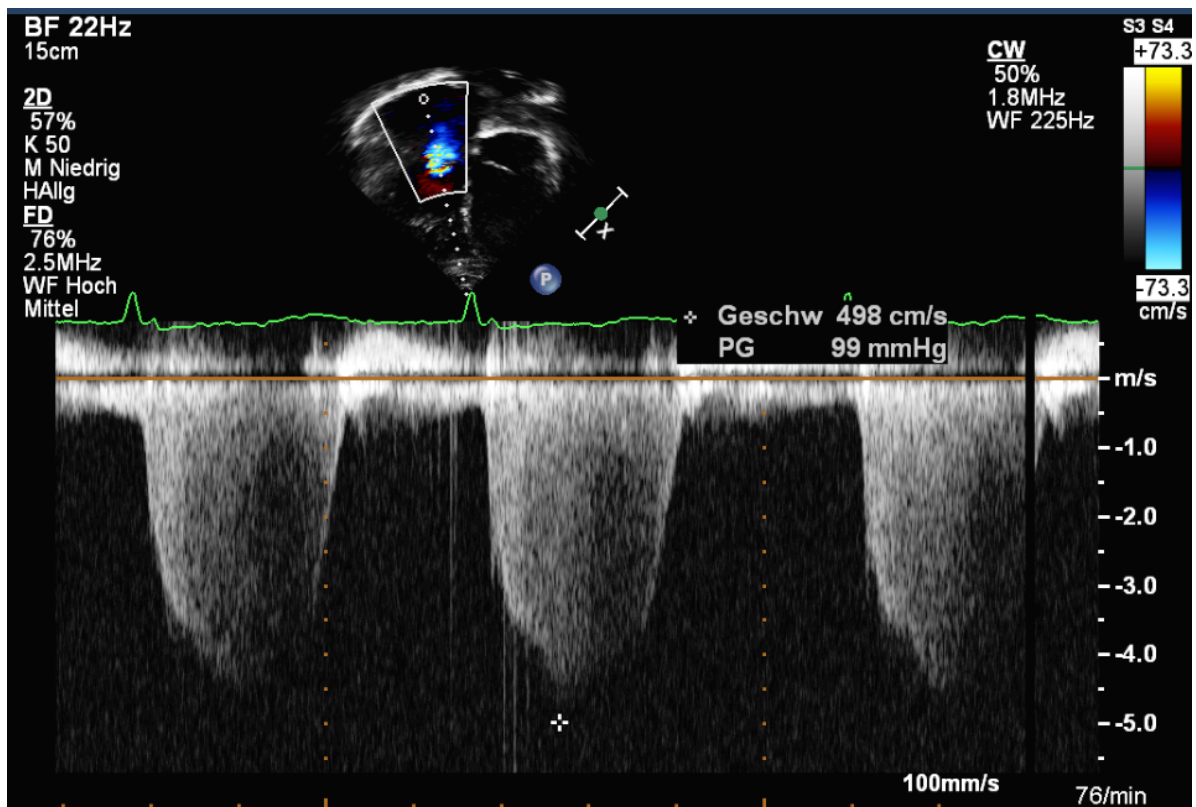


Abbildung 9: TR Messung mittels CW Doppler (zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger 2018)

RVSP: Right ventricular systolic pressure (RVSP) kann mit Hilfe der Messung von TR-Jet Maximalgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Dies geschieht über die Verwendung des CW-Spektraldopplers. Wenn keine signifikante Stenose am rechten Ausflusstrakt besteht oder an der Pulmonalklappe vorhanden ist, ist der RVSP äquivalent zum PASP²³.

PASP: systolic pulmonary arterial pressure (PASP) kann mittels der Echokardiographie nicht invasiv bestimmt werden. Die Abschätzung des PASP erfolgt über die Bestimmung der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz. Für die Beurteilung der Geschwindigkeit innerhalb des TR-Jets wird eine vereinfachte Bernoulli Gleichung und der CW-Doppler verwendet.²⁴

²³ (<http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=rvspr>, 25.02.2019)

²⁴ (Martin Koestenberger, 2016)

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

In der Studie wurden 40 an Lungenhochdruck erkrankte Kinder und Jugendliche (n = 40), mit einem Alter zwischen 0,3 - 18 Jahren berücksichtigt, 17 von ihnen waren weiblich und 23 männlich. Da die Kohorte klein ist, wurde in der Auswertung keine Geschlechtertrennung durchgeführt. Alle Kinder und Jugendlichen waren PatientInnen der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie und befanden sich bei der Aufnahme in die Studie in einem klinisch stabilen Zustand, so dass keine Veränderung der Medikation in den nächsten zwölf Wochen notwendig war. Im Rahmen der routinemäßigen Herzultraschalluntersuchung in der pädiatrischen kardiologischen Ambulanz wurden die echokardiographisch relevanten Parameter erfasst. Die Auswertung erfasst die Daten von den Routineuntersuchungen in den Jahren 2012 - 2017.

2.2 Messmethode

Die NYHA FC wurde von zwei unabhängigen pädiatrischen KardiologInnen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Graz bestimmt. Zum Einsatz kam das seit neun Jahren bediente Ultraschallgerät der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie. Vermessen wird die Auswurfeffizienz des rechten Herzens (RVEe), der Lungengefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance = PVR), sowie der systolische Lungendruck (systolic pulmonary artery pressure = PASP) bei an Lungenhochdruck erkrankten pädiatrischen Patienten.

Die Trikuspide Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) wurde mit $> 2,8$ m/s als Cut-off Wert festgelegt, um den pulmonalen Hochdruck ohne einer pulmonalen Stenose zu definieren²⁵. Die echokardiographische Abschätzung der PASP basierte auf dem Geschwindigkeitspeak des Jets von TR. Dieser resultiert aus dem Weglassen der wirklichen rechten Vorhof v-Welle. Alle Kinder, die echokardiographisch auffällig waren – und bei denen später PH bestätigt werden konnte – durchliefen eine Herzkatheteruntersuchung. Der PH wurde mit einem mPAP von ≥ 25 mmHg, sowie der PCWP mit ≤ 15 mmHg festgelegt, der PVR > 3 mm WU \times m² [iWU] definiert²⁶.

²⁵ (McQuillan BM, 2001)

²⁶ (Abman SH, 2015)

Die PASP und der PVR wurden respektive bestimmt und kalkuliert. Die TAPSE wurde mit Hilfe des M-Mode im apikalen Vierkammerblick bestimmt ²⁷. Dafür wird der/die PatientIn in Linksseitenlage gebracht und die Stelle des Herzspitzenstoßes lokalisiert (5. ICR links medioclavicular). Der Schallkopf wird dort aufgesetzt, sodass er im rechten Winkel zur langen Herzachse steht. Der Schallkopf zeigt dabei nach lateral in Richtung linker Schulter, der linke Ventrikel wird so rechts dargestellt. Dabei können folgende Strukturen beurteilt werden: Die Herzspitze (Apex), das Septum, linker und rechter Ventrikel, die Vorhöfe und die Klappen.

2.3 Statistisches Auswertverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des statistischen Programmes SAS JMP14. Dafür wurden die gesammelten Daten in eine Xcelera-Tabelle übertragen, in welcher sie jeweils nach Alter, Körpergewicht, NYHA Klasse, PASP, TAPSE, PVR, RVEe und Ratio TAPSE/PASP sortiert wurden. Anschließend wurden die Daten in das JMP14 Programm importiert. Für die graphische Auswertung wurden die jeweiligen Parameter über die Anwendung der bivariaten Statistik in einen Graphen überführt. Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs konnten der Mittelwert, die Standardabweichung und die Dichteellipse durch JMP berechnet werden und in einem Streudiagramm dargestellt werden.

²⁷ (Koestenberger M, 2009)

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Korrelation zwischen PVRi und TAPSE

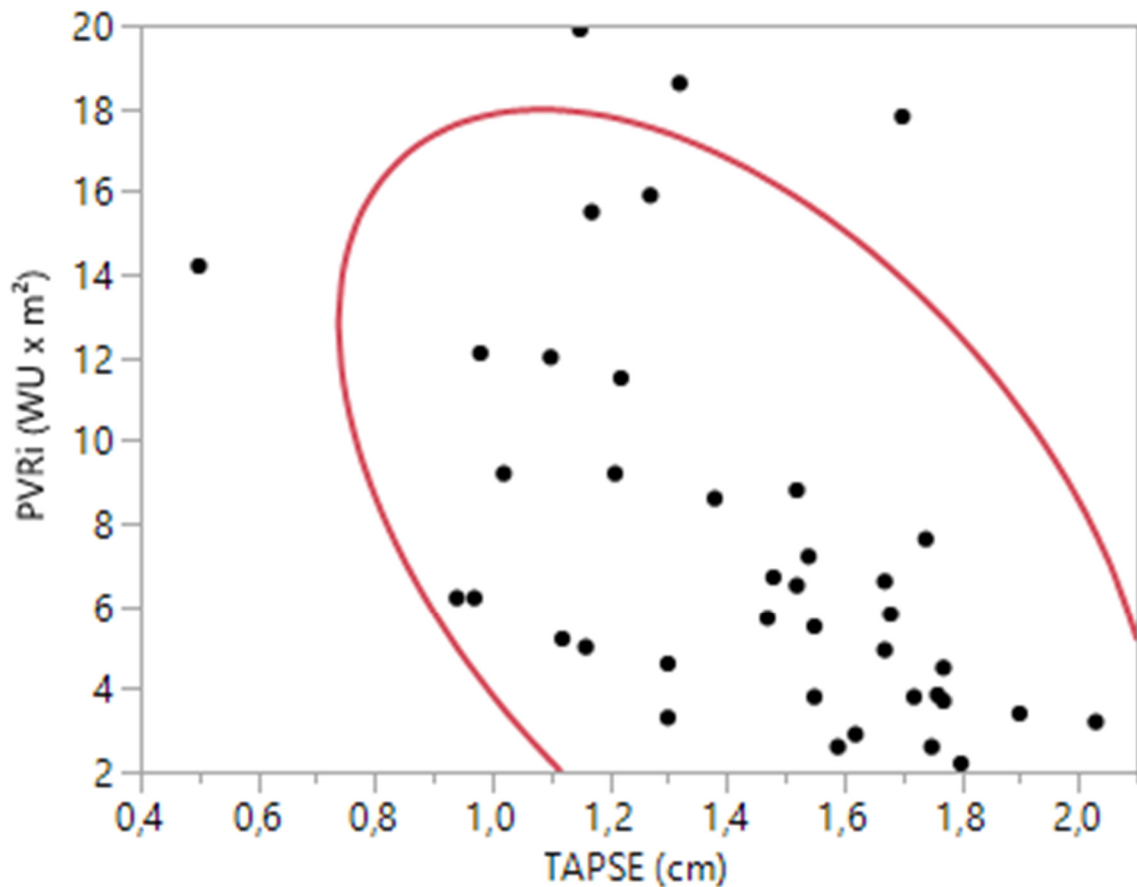


Abbildung 10: PVRi/TAPSE

Abbildung 10 zeigt das Verhältnis der TAPSE (x-Achse) zum PVRi (y-Achse). Man kann eine negative Steigung der PVRi mit der TAPSE erkennen. Dabei wurden die Daten von insgesamt 39 Probanden ausgewertet. Die Dichteellipse, in Rot dargestellt, schließt 90% der dargestellten Werte ein und zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Variablen.

Variable	Mean	Std Dev
TAPSE (cm)	1,441	0,323315
PVRi (WU x m²)	7,612821	4,826122

Tabelle 3: statistische Zusammenfassung zu TAPSE und PVRi

In **Tabelle 3** wurden insgesamt 39 Daten zur Ermittlung herangezogen. Der Mittelwert der TAPSE beträgt 1,4 cm und die dazugehörige Standardabweichung ist +/- 0,3. Der PVRi ist mit dem Mittelwert 7,6 cm und einer Standardabweichung von +/- 4,8 angegeben.

3.2 Korrelation zwischen TAPSE und PASP

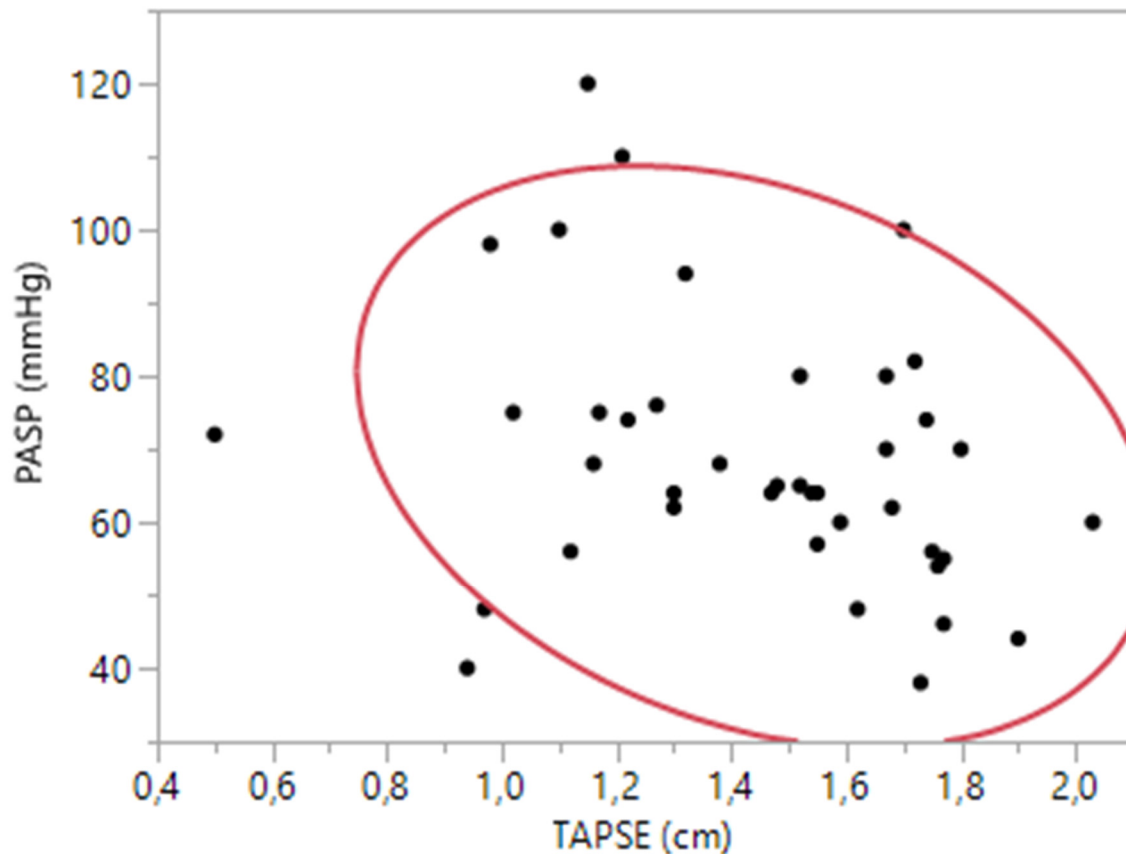


Abbildung 11: TAPSE/PASP

Abbildung 11 zeigt das Verhältnis der TAPSE (x-Achse) zur PASP (y-Achse). Man kann auch hier eine negative Steigung der PASP mit der TAPSE erkennen. Insgesamt wurden die Daten von 40 Probanden ausgewertet. Die Dichteellipse, in Rot dargestellt, schließt 90% der dargestellten Werte ein und zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Variablen. Der Korrelationswert wurde mit $-0,3$ berechnet.

Variable	Mean	Std Dev
TAPSE (cm)	1,441	0,323315
PASP (mmHg)	68,95	18,53472

Tabelle 4: statistische Zusammenfassung zu TAPSE und PASP

Für die TAPSE wurde der Mittelwert mit 1,4 cm und die Standardabweichung mit 0,3 angegeben. Der Mittelwert für die PASP beträgt 69 mmHg und die Standardabweichung 18,5. Die errechneten Werte beziehen sich in **Tabelle 4** auf die 40 Daten.

3.3 Korrelation zwischen NYHA und Ratio TAPSE/PASP

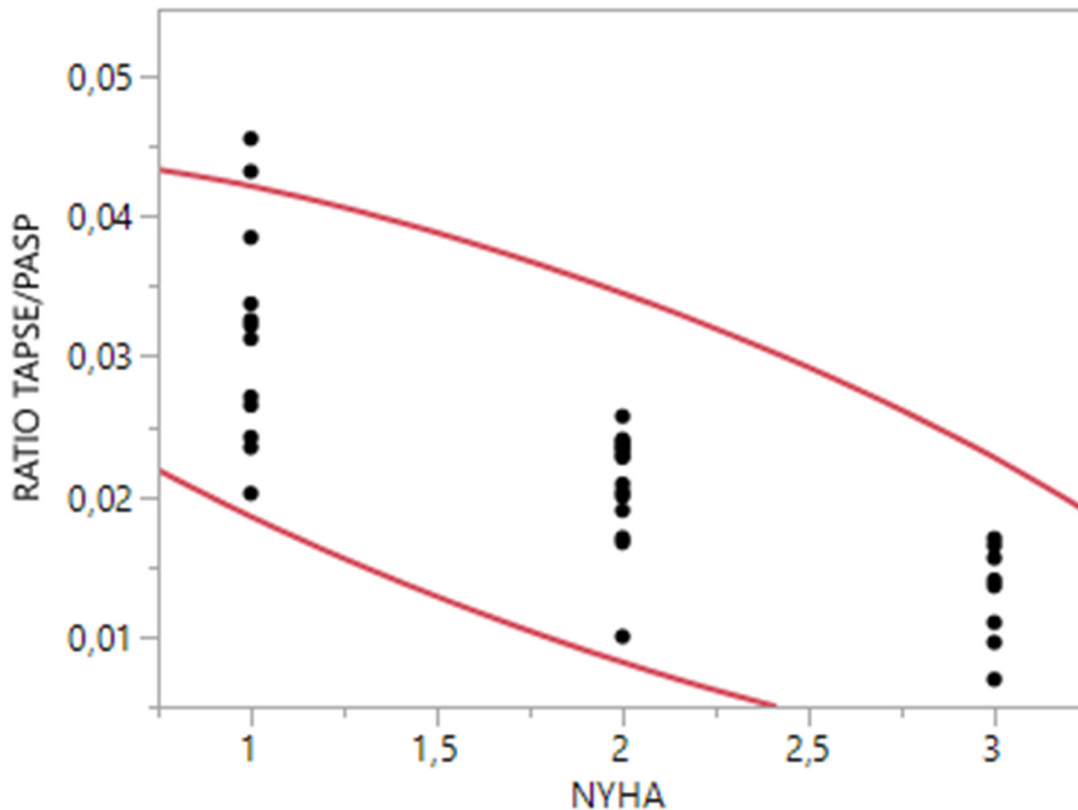


Abbildung 12: NYHA und Ratio TAPSE/PASP

Abbildung 12 zeigt das Verhältnis der NYHA (x-Achse) zur Ratio TAPSE/PASP (y-Achse). Bei zunehmender NYHA Klasse ist ein Abfall der Ratio TAPSE/PASP zu erkennen. Insgesamt wurden die Daten von 40 Probanden ausgewertet. Die Dichteellipse, in Rot dargestellt, schließt dieses mal 95% der dargestellten Werte ein und zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Variablen. Der Korrelationswert wurde mit $-0,8$ berechnet.

Variable	Mean	Std Dev
RATIO TAPSE/PASP	0,022681	0,008796

Tabelle 5: statistische Zusammenfassung zu Ratio TAPSE/PASP

Der Mittelwert für die Ratio TAPSE/PASP wurde mit 0,02 berechnet und die Standardabweichung mit $\pm 0,009$, wie in **Tabelle 5** dargestellt.

3.4 Korrelation TAPSE und NYHA

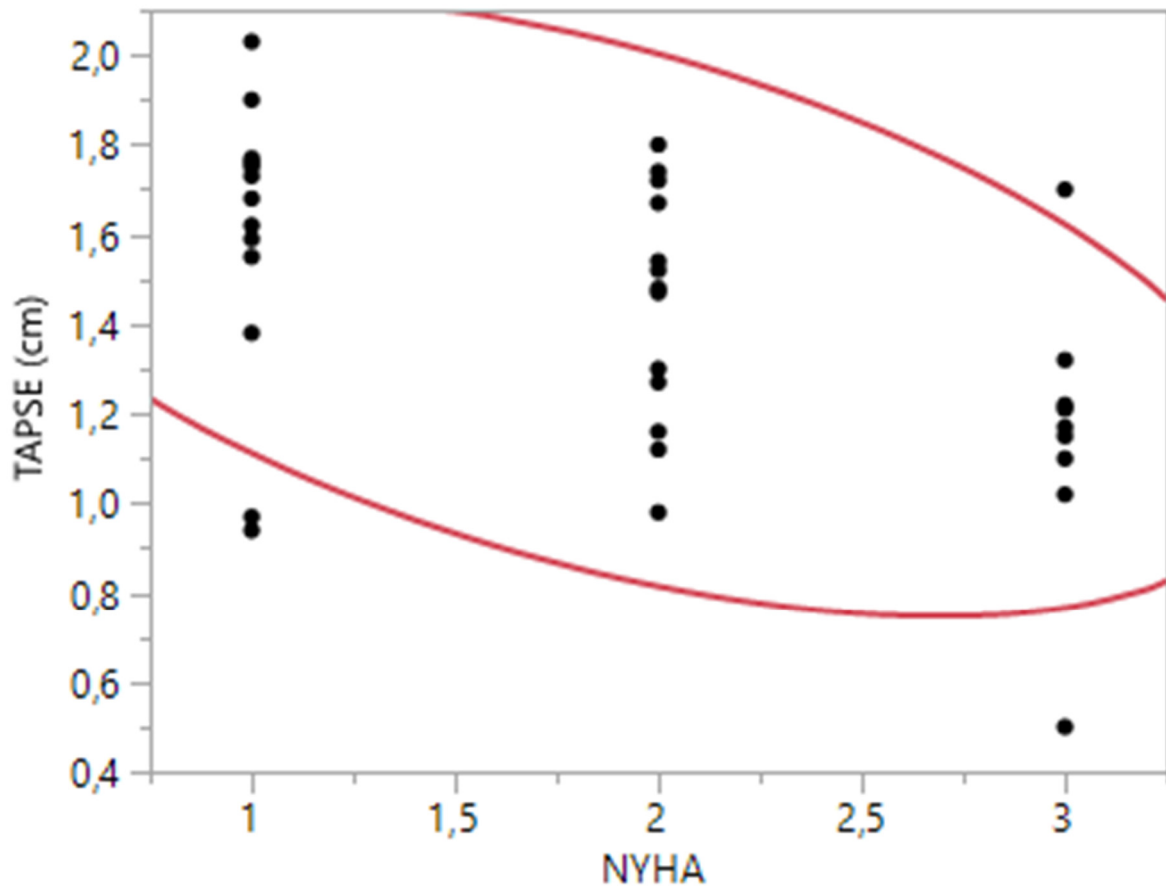


Abbildung 13: TAPSE/NYHA

Abbildung 13 zeigt das Verhältnis der NYHA (x-Achse) zur TAPSE (y-Achse). Bei zunehmender NYHA Klasse ist ein Abfall der TAPSE zu sehen. Insgesamt wurden die Daten von 40 Probanden ausgewertet. Die Dichteellipse in Rot dargestellt, schließt 90% der dargestellten Werte ein und zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Variablen. Der Korrelationswert wurde mit -0,5 angegeben.

Variable	Mean	Std Dev
TAPSE (cm)	1,441	0,323315

Tabelle 6: statistische Zusammenfassung zu TAPSE

Für die 40 Daten wurde ein Mittelwert von 1,4cm für die TAPSE berechnet und die dazugehörige Standardabweichung von 0,3, wie in **Tabelle 6** ersichtlich.

3.5 Korrelation zwischen RVEe und NYHA

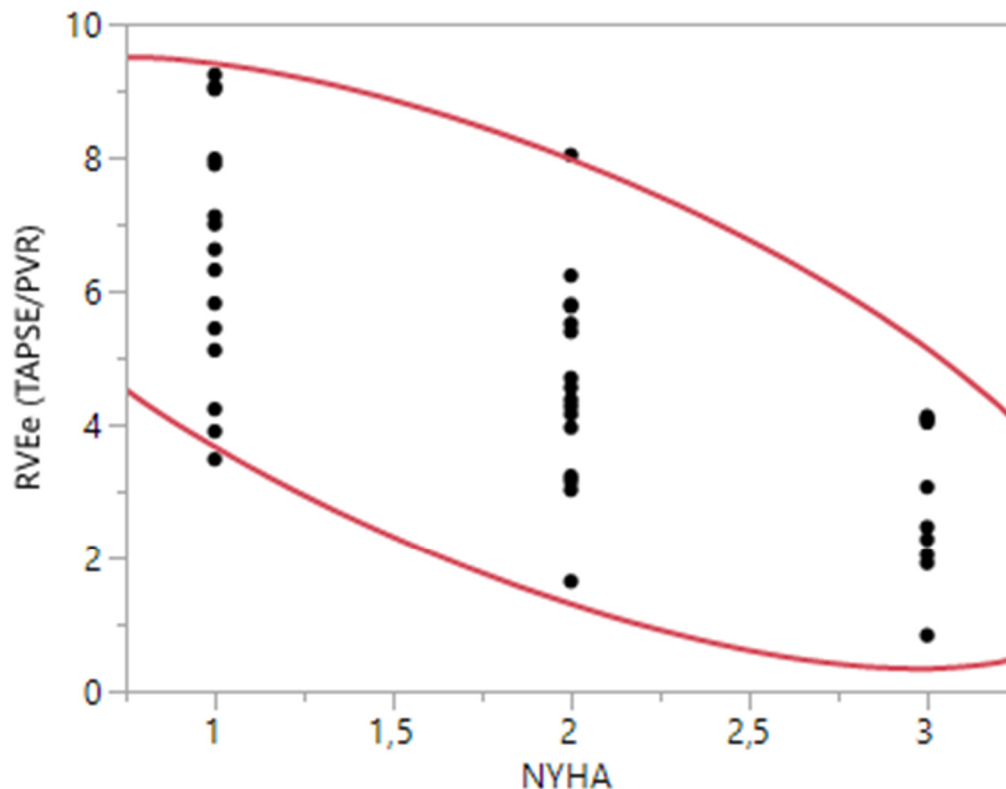


Abbildung 14: NYHA/RVEe

Abbildung 14 zeigt das Verhältnis der NYHA (x-Achse) zur RVEe (y-Achse). Bei zunehmender NYHA Klasse kommt es zu einem Abfall der RVEe. Insgesamt wurden auch hier die Daten von 40 Probanden ausgewertet. Die Dichteellipse in Rot dargestellt, schließt 90% der dargestellten Werte ein und zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Variablen. Der Korrelationswert wurde mit $-0,7$ angegeben.

Variable	Mean	Std Dev
RVEe (TAPSE/PVR)	4,921081	2,138386

Tabelle 7: statistische Zusammenfassung zu RVEe

In Tabelle 7 beträgt der Mittelwert für RVEe 4,9 und die Standardabweichung $\pm 2,1$ bezogen auf die 40 zur Verfügung stehenden Daten.

4 Diskussion

Die Größe, Form und Funktion des rechten Ventrikels sind füllungsabhängig. Vor allem die pulmonale Füllung ist wichtig für die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie²⁸. Die Arbeitsfähigkeit des rechten Ventrikels stellt eine Reflexion der Kontraktion, des Pre- und Afterloads dar, welche durch die Klappenfunktion, den Herzrhythmus, die gegenseitige ventrikuläre Abhängigkeit und die synchrone Ventrikelkontraktion beeinflusst wird²⁸. Für die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion gehört die Echokardiographie zu einer etablierten nicht invasiven Methode. Dabei ist die 3-D Echokardiographie vor allem für die Einschätzung des rechtsventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion der 2-D Echokardiographie überlegen. Die 2-D Echokardiographie wird für die Messung der rechtsventrikulären Funktion verwendet. Mit dieser lässt sich die TAPSE - auch bei schlechter Bildqualität - leichter bestimmen und ist zudem gut reproduzierbar^{28 33}. Der Herzfunktionsparameter TAPSE wird in der Erwachsenenkardiologie schon seit vielen Jahren verwendet, während er sich seit dem Jahr 2009 als ein wertvoller Parameter zur echokardiographischen Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion in der Pädiatrie etabliert hat²⁹. Heutzutage hat die TAPSE eine Hauptfunktion in der klinischen Beurteilung bei an Lungenhochdruck erkrankten Kindern und Jugendlichen³⁰, für welche normale Referenzwerte zur Verfügung stehen³¹. Eine weitere Variable ist PVRi, der eine kritische Determinante des rechtsventrikulären systolischen Drucks darstellt und damit gut geeignet ist, um die Beziehung zwischen Afterload-Anstieg und rechtsventrikulärer Funktion zu beurteilen²⁸. Wie bei Erwachsenen schon gezeigt wurde, nimmt bei abnehmender TAPSE der PVR zu, da sich der Parameter TAPSE auch ohne Veränderung der myokardialen Kontraktilität verändert²⁸. Auch bei pädiatrischen PatientInnen konnte mit abnehmender Auslenkung der Trikuspidalklappe (TAPSE) eine Zunahme des invasiv gemessenen pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVRi) durch die statistische Auswertung gezeigt werden.

²⁸ (Dandel M., 2016)

²⁹ (Koestenberger, 2009;)

³⁰ (Koestenberger, 2016;)

³¹ (Koestenberger M., 2018)

Die direkte Messung von PASP ist der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose der Pulmonalen Hypertonie. Trotzdem wird die Abschätzung des PASPs mittels Doppler vorgezogen, da dies in vielen klinischen Fällen gut möglich ist und er leicht mit dieser Methode gemessen werden kann³³. Bei Erwachsenen konnte zwischen den Parametern PASP und TAPSE eine negative Korrelation hergestellt werden³³. Auch bei an Lungenhochdruck erkrankten Kindern und Jugendlichen kommt es bei abnehmender Auslenkung der Trikuspidalklappe zu einer Zunahme des systolisch arteriellen Drucks. Somit zeigt die Assoziation der rechtsventrikulären Dysfunktion mit einem Anstieg von PASP und PVR, dass sie durch zu viel Druck entsteht und damit zu Lungenhochdruck führen kann²⁸.

Da die Verwendung von TAPSE als ein Einzelparameter in der Diagnosestellung und im klinischen Monitoring für eine Annäherung nicht ausreichend ist, wurde in der Forschung der rechtsventrikulären Funktion bei PH-PatientInnen auf die Verwendung von multiparametrischen Variablen gesetzt, um eine bessere Annäherung an den realen Wert zu erhalten³². Bei einer multiparametrischen Annäherung sollen die TAPSE mit Afterload-Parametern kombiniert werden³⁰. Als eine weitere Variable wird RVEe eingesetzt, die die Auswurf-effizienz des rechten Herzens darstellt und in vereinfachter Weise aus dem Quotienten von TAPSE/PVRi gebildet wird. Über RVEe ist es auch möglich, neue physiologische Einflüsse auf die rechtsventrikuläre Funktion und den Stress bei Kindern und Jugendlichen mit PH zu gewinnen³⁰.

Sowohl RVEe als auch die Ratio TAPSE/PASP wurden bereits bei den Erwachsenen für eine detaillierte Evaluation der rechtsventrikulären Funktion verwendet³³. Dabei ist festgestellt worden, dass die Ratio TAPSE/PASP ein besserer und unabhängigerer Prädiktor für die Mortalität ist im Vergleich zu TAPSE und PASP als Einzelparameter³³. So ist es auch vorstellbar, dass die beiden Variablen RVEe und die Ratio TAPSE/PASP eine Auskunft über den kontraktile Zustand der rechten Herzkammer und den Status der klinischen Funktion bei pädiatrischen Patienten mit PH geben³⁰.

Im Folgenden soll nun auch eine Beziehung zwischen der NYHA Klassifikation und den gemessenen Parametern hergestellt werden: Wie bei Erwachsenen schon gezeigt, ist die Ratio TAPSE/PASP indirekt proportional zur NYHA Klasse³³. Ebenso

³² (Dandel, 2015)

³³ (M.Guazzi, 2013)

war auch in der Kohorte von 40 pädiatrischen PatientInnen eine Abnahme der Ratio TAPSE/PASP mit einer zunehmenden Verschlechterung der NYHA Klassifikation zu sehen. Aufgrund dieser Korrelation ist es hilfreich das Frühstadium von Symptomen zu erkennen. Diese können schon einen Hinweis auf ein beginnendes Versagen der rechtsventrikulären Funktion geben³³.

Ebenfalls kommt es bei einer Verschlechterung der NYHA Klasse zu einer Abnahme von TAPSE und RVEe. Diese Parameter und die NYHA Klasse sind also indirekt proportional zueinander³⁰.

Schlussfolgerung

Wie erwartet, ist auch bei pädiatrischen PatientInnen mit Lungenhochdruck bei abnehmender Auslenkung der TAPSE eine Zunahme des pulmonalen Widerstandes und des systolisch pulmonalen Druckes zu erkennen. Wenn zusätzlich multiparametrische echokardiographische Variablen zur Annäherung genutzt werden, ging eine Abnahme von RVEe, TAPSE, sowie die Ratio TAPSE/PASP mit einer Zunahme von NYHA einher. Diese neuen Multiparameter stellen eine umfassende Möglichkeit dar, um die Kontraktilität der rechten Kammer bei hohem Afterload abzuschätzen³⁰. Aufgrund der guten Korrelation von RVEe und Ratio TAPSE/PASP mit der NYHA Klassifikation übertreffen sie die Information der TAPSE. Diese beiden Multiparameter können in Zukunft wertvolle Informationen über das klinische Outcome oder die Mortalität geben³⁰.

5 Literaturverzeichnis

Die Abkürzungen der einzelnen Buchstaben beziehen sich auf die Mitautoren der jeweiligen Bücher und Zeitschriften. Dies wurde vom Quellenverzeichnisprogramm in Word automatisch erstellt.

Abbas AE, F. F. S. N. A. C. M. C. L. S., 2003. *A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance..* s.l.: J Am Coll Cardiol 2003; 41:1021–1027.

Abman SH, H. G. A. S. I. D. A. I. C. W. e. a., 2015. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*, pp. 132: 2037-2099.

Anderhuber F., P. F. S. J., 2012,. *Waldeyer Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band, 453-488.* 19. Auflage Hrsg. Berlin/Boston: Walter DeGruyter.

Behrends Jan C., B. J. D. R. E. H. F. S. G. S. H. M. K. A. L. J. M. F. P. C. R. J. W. C. W. E., 2012. *Physiologie, 74-104.* 2. Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Dandel M, K. C. K. D. e., 2015. Assessment of right ventricular adaptability to loading conditions can improve the timing of listing to transplantation in patients with pulmonary arterial hypertesion. *Heart Lung Transplantation*, pp. 34: 319-324.

Farzaneh-Far R, N. B. W. M. S. N., 2008. *Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistanceto predict mortality, heart failure, and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study)..* s.l.:Am J Cardiol 2008; 101: 762–766.

Haas N.A, K. U., 2011. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen..* Stuttgart: Thieme Verlag; 2011.

Hansmann Georg, M. P., 2017. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, VOL. 69, NO. 20, März.

<http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=rvsptr>, 25.02.2019. s.l.:s.n.
<https://www.123sonography.com/ebook/assess-pulmonary-hypertension>, 25.02.2019. s.l.:s.n.

Kaul S, T. C. H. J. S. P., kein Datum *Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography*. s.l.:Am Heart J 1984; 107: 526-31.

Koestenberger M., A. A. C. M. H. G., 2018. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in pediatric pulmonary hypertension: Integrating right ventricular ejection efficiency (RVEe) into advanced multi-parametric imaging. *International Journal of Cardiology*, 3 Juli, pp. Volume 274, Pages 296–298.

Koestenberger M, A. C. A.-K. H. H. G., 2016. *Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatr.* Heart 2016; 102, Supp.2: 14-22 Hrsg. s.l.:The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK.

Koestenberger M, R. W. E. A. e. a., 2009. *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.* 22:715-719. s.l.: J Am Soc Echokardiogr.

Köstenberger M, N. B. R. W. A. A. B. A. G. G. e. a., kein Datum *Right Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral Determination in 570 Healthy Children an in 52 Pediatric Atrial Septal Defect Patients*. s.l.:Pediatr Cardiol 2015; 36:1129-1134.

Kunert M., U. L. K., 2010. *Praktische Echokardiographie*. 3. Hrsg. s.l.:Deutscher Ärzte-Verlag.

Leonhardt H, T. B. T. G. Z. K., 1987. *Anatomie des Menschen Band II, Innere Organe*. Suttgart: Georg Thieme Verlag.

Lopez-Candales A, L. F. T. S. E. J., 2014. *Right ventricular ejection efficiency: a new echocardiographic measure of mechanical performance in chronic pulmonary hypertension* 31: 516–523.. s.l.:Echocardiography.

M.Guazzi, F., 2013. Tricuspidannularsystolicexcursionandpulmonary artery pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular functionandprognosis. *Am.J.Physiol.HeartCirc.Physiol.*, p. 305 H1373–H1381.

M., Z., 2006. *Echokardiographie des rechten Herzens: Eine praxisorientierte Einführung..* Stuttgart: Thieme Verlag.

Martin Koestenberger, C. A. H. A.-K. G. H., 2016. *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 Pulmon.* s.l.:Pulmonar vascular disease.

McQuillan BM, P. M. L. M. W. A., 2001. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, pp. 2797-802., 104.

Oh JK, S. J. T. A. T. e. m., 1994. *The echo manual..* s.l.:Boston: Little, Brown and Company;.

Reiser M., K. F.-P. D. J., 2011. *Radiologie, Duale Reihe. 3.* Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Rudski LG, L. W. A. J. H. L. H. M. C. K. S. L. E. S. N., 2010 Jul;. *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 t.* s.l.: J Am Soc Echocardiogr. 2010 Jul; 23: 685-713.

Schünke M., S. E. S. U. V. M. W. K., 2012. *Prometheus LernAtlas der Anatomie, 88-127. 3. Auflage* Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Silbernagel Stefan, L. F., 2013. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 4 Hrsg. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Th., B., 2010. *Checkliste Echokardiographie*. 3. Auflage Hrsg. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.



VOTUM gültig bis 17.10.2019

EK-Nummer: 30-427 ex 17/18
Studientitel: retrospective analysis of echocardiographic measured systolic function parameters and of the right ventricular output efficiency (RVEe), the pulmonary vascular resistance and NYHA class of children with elevated pulmonary pressure
Prüfer: ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Köstenberger
Medizinische Universität Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Prof.-Dr. Martin Koestenberger, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Johanna-Katharina Schiffelholz

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 25.06.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 07.06.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 25.06.2018

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	07.06.2018
✓ Antragsformular ECS	07.06.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll Ko_stenberger - RVEe bei PH 06062018 (1) 1	06.06.2018
✓ Conflict of Interest Erklärung Interessenkonflikt 1	07.06.2018
CV Lebenslauf CV - Klinischer Prüfer - Koestenberger Juni 2018 1	07.06.2018
✓ Sonstiges: Anschreiben 1	07.06.2018
Sonstiges: Ethikantrag 1	07.06.2018

Dokumente eingegangen am 23.09.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

Originalprotokoll 1.0	07.06.2018
CV Prüfer nicht unterschrieben	07.06.2018
Sonstiges: Ansuchen Erlass Bearbeitungsbeitrag nicht unterschrieben	
✓ Letter of Authorization	16.08.2018

Dokumente eingegangen am 09.10.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

Originalprotokoll 1.2	09.10.2018
✓ CV Prüfer unterschrieben	28.06.2018
✓ Sonstiges: Ansuchen auf Erlass der Bearbeitungsgebühr unterschrieben	28.06.2018

Dokumente eingegangen am 16.10.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 17.10.2018

✓ Originalprotokoll (Korrektur Fußzeile) 1.2	09.10.2018
--	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

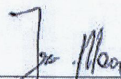
Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

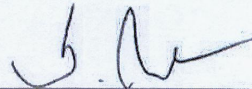
- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 17. Oktober 2018



Univ.-Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!