

Diplomarbeit

**Messung der Subkostalen Tricuspid Annular Plane Systolic
Excursion (S-TAPSE) bei gesunden Kindern und ihr
Stellenwert bei pulmonaler Hypertension in der Pädiatrie**

eingereicht von

Maximilian Harrich

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder und Jugendheilkunde

An der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger

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

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 22.01.2024

Maximilian Harrich eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei meinem Betreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Köstenberger für die tatkräftige Unterstützung bei meiner Diplomarbeit bedanken. Fachliche Fragen und Organisatorisches konnte immer rasch und mit großer Expertise beantwortet werden.

Ein großes Dankeschön gilt auch meiner ganzen Familie, die mich die gesamte Studienzeit unterstützt und aufgebaut hat. Ohne sie wäre ein solches Studium nicht möglich gewesen.

Auch bei meiner Freundin möchte ich mich für die ganzen Jahre an meiner Seite bedanken. Sie hat mich von Anfang an unterstützt und gemeinsam konnten auch intensive Lernphasen der letzten Jahre gemeistert werden.

Zusammenfassung

Bei der Diagnose der pulmonalen Hypertonie ist die TAPSE Messung bereits ein etablierter und zuverlässiger Parameter, um die Funktion des rechten Herzens zu bestimmen. Aufgrund der intensivmedizinischen Überwachung bei Kindern ist die apikal gemessene TAPSE häufig schwierig durchzuführen und eine Reproduzierbarkeit der Messungen nicht immer möglich. Die S-TAPSE Messung wird deshalb vereinfacht von subxiphoidal durchgeführt. Wie auch die TAPSE misst die S-TAPSE die axiale Bewegung des lateralen Trikuspidalklappenrings und es ist von ebenso aussagekräftigen Ergebnissen auszugehen, wobei der S-TAPSE aufgrund des besser zugänglichen Messareals leichter durchführbar ist. Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden insgesamt 326 gesunde Kinder untersucht. Als Referenzpopulation wurden 299 gesunde Kinder für die weitere Auswertung herangezogen. Drei Kinder aus der gesunden Population wurden aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Es befanden sich 24 Kinder mit PH in der Studie. Die Messungen wurden mit einem Echokardiografiegerät von Fachärzt*innen der Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Die Bestimmung der S-TAPSE erfolgte anhand der digital gespeicherten Bilder. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der S-TAPSE zwischen den gesunden Kindern, mit einem Mittelwert von $1,22\text{cm} \pm 0,49\text{cm}$ und den PH-Kindern, mit einem Mittelwert von $0,90\text{cm} \pm 0,37\text{cm}$. Außerdem konnte eine signifikante positive Korrelation der S-TAPSE mit der Körperoberfläche ($\rho=0,839$; $p<0,001$) und dem Alter ($\rho=0,826$; $p<0,001$) hergestellt werden. Eine positive Korrelation bestand auch mit der TAPSE, der PAAT und den S'-Werten. Bei der Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der S-TAPSE zwischen Mädchen und Buben ($\rho=0,809$; $p<0,05$). Des Weiteren konnte auch ein Verhältnis zwischen der S-TAPSE und der TAPSE nachgewiesen werden. Die S-TAPSE zeigte dabei Werte im Bereich von $71\% \pm 11\%$ der TAPSE auf. Mithilfe der subxiphoidalen Messung (S-TAPSE), kann eine Erweiterung zur TAPSE im diagnostisch intensivmedizinischen Setting ermöglicht werden. Dabei zeigte sich, dass die S-TAPSE mit dem Alter und der Körperoberfläche in einem nicht linearen Zusammenhang zu nimmt. Die S-TAPSE ermöglicht somit eine schnelle Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion. Auch eine Schätzung der TAPSE ist durch die S-TAPSE anhand eines relativen Verhältnisses möglich. Aufgrund der neuen Kriterien der 6. WSPH 2018, die eine Änderung des Grenzbereichs der PH mit sich brachte, ist anzunehmen, dass die Diagnose der PH in Zukunft mit einem Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der PH einhergehen wird.

Abstract

In the diagnosis of pulmonary hypertension, TAPSE measurement is already an established and reliable parameter for determining the function of the right heart. Due to postoperative or intensive care monitoring in children, the apically measured TAPSE is often difficult to perform, and the reproducibility of the measurement is not always possible. The S-TAPSE measurement is therefore a simplified modification performed from subxiphoidal region. Like the TAPSE, the S-TAPSE measures the axial movement of the lateral aspect of tricuspid valve annulus and it can be assumed that the results are of similar significance, although the S-TAPSE is easier to perform due to the better accessible measurement area. A total of 326 healthy children were examined as part of the retrospective study. A reference population of 299 healthy children was used for further analysis. Three children from the healthy population were excluded due to missing data. There were 24 children with PH in the study. The measurements were performed with an echocardiography device by specialists in pediatric cardiology at the University Hospital Graz. The S-TAPSE was determined on the digitally stored images. The data revealed a significant difference between the healthy children, with a mean S-TAPSE of $1.22 \text{ cm} \pm 0.49 \text{ cm}$, and the PH children, with a mean S-TAPSE of $0.90 \text{ cm} \pm 0.37 \text{ cm}$. Furthermore, a significant positive correlation of S-TAPSE with the body surface area ($\rho=0.839$; $p<0.001$) and age ($\rho=0.826$; $p<0.001$) could be established. A positive correlation was also established with the TAPSE, the PAAT and S' values. In our study, there was no significant difference in S-TAPSE between girls and boys ($\rho=0.809$; $p<0.05$). Furthermore, a relationship between the S-TAPSE and the TAPSE could also be established. The S-TAPSE showed values in the range of $71\% \pm 11\%$ of the TAPSE. With the help of the subxiphoid measurement (S-TAPSE), an extension to the TAPSE in the diagnostic intensive care setting could be possible. It was shown that the S-TAPSE increases with age and body surface area in a non-linear relationship. The S-TAPSE enables a rapid assessment of the right ventricular function. The S-TAPSE can also be used to estimate TAPSE based on a relative ratio. Due to the new criteria of the 6th WSPH 2018, which brought about a change in the borderline range of PH, it can be assumed that the diagnosis of PH will be accompanied by an increase in the incidence and prevalence of PH in the future.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden keine Publikationen veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen und deren Erklärungen	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Zielsetzung	6
1.2 Das Herz	6
1.2.1 Anatomie	6
1.2.2 Herzentwicklung	10
1.2.3 Physiologie	12
1.3 Pulmonale Hypertonie	16
1.3.1 Definition	16
1.3.2 Klassifikation der PH	18
1.3.3 Epidemiologie	19
1.3.4 Pathophysiologie	20
1.3.5 Pädiatrische Pulmonale Hypertonie	22
1.3.6 Diagnostik	27
1.3.7 Therapie	29
1.4 Transthorakale Echokardiografie (TTE)	34
1.4.1 Physikalische Grundlagen	34
1.4.2 Transthorakale Schnittbilder	39
1.4.3 TTE bei der Pulmonalen Hypertonie	42
2 Material und Methoden	45
2.1 Patient*innenkollektiv	45
2.2 Messmethode	47
2.3 Statistische Auswertung	48
3 Ergebnisse	49
3.1 S-TAPSE Normwerte der gesunden Patient*innenpopulation	49
3.2 Vergleich der S-TAPSE von gesunden und erkrankten Kindern (PH)	52
4 Diskussion	55
4.1 Limitationen	56
Literaturverzeichnis	57

Abkürzungen und deren Erklärungen

A

AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury
Ant.	anterior
A-Mode	Amplitude Mode
AP	Aktionspotential
ASD	Atrialer Septum Defekt
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Kanal	Atrioventrikularkanal
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten

B

BNP	Brain Natriuretic Peptide
B-Mode	Brightness Mode
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPD-PH	Pulmonale Hypertonie bei bronchopulmonaler Dysplasie
Bzw.	beziehungsweise

C

Ca.	Circa
Ca ²⁺	Calciumion
Ca ²⁺ -ATPase	Ca ²⁺ -Ionenporter
cGMP	zyklischen Guanosinmonophosphat
CHD	Congenital Heart Disease
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CO	Cardiac Output
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomografie
CTEPH	Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie
CW-Doppler	Coninious Wave Doppler

D

dext.	Dexter
dPAP	Diastolische pulmonal arterielle Druck

E

EF	Ejektionsfraktion
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EZR	Extrazellulärraum

H

H ₂ O	Wasser
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

HFrEF	Heart failure with Reduced Ejection Fraction
HIF-1	Hypoxia Inducible Factor 1
HPAH	Hereditäre Pulmonal Arterielle Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen

I

ICR	Interkostalraum
IL-	Interleukin
Inf.	Inferior
IPAH	Idiopathische Pulmonal Arterielle Hypertonie

K

K ⁺	Kaliumion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
KOF	Körperoberfläche

L

LV	Linker Ventrikel
----	------------------

M

M.	Musculus
Mm.	Musculi
m ²	Quadratmeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MHz	Megahertz
m/s	Meter pro Sekunde
mL	Milliliter
M-Mode	Motion Mode
mV	Millivolt
mPAP	mittlere pulmonalarterielle Druck
MRT	Magnetresonanztomografie

N

Na ⁺	Natriumion
Na ⁺ /K ⁺ -ATpase	Natrium-Kalium-Ionenpumpe
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

P

PAAT	Pulmonary Artery Acceleration Time
PAWP	Pulmonal Arterial Wedge Pressure
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal Arterial Pressure
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PEEP	Post End Expiratory Pressure
PFO	Persistierendes Foramen ovale

PGI ₂	Prostazyklin
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-CHD	Pulmonale Hypertonie bei kongenitalen Herzerkrankungen
PLAX	Parasternale Lange Achse
p.m.	Post menstruationem
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen
PRV	Pulmonal Regurgitation Velocity
PSAX	Parasternale Kurze Achse
PVR	Pulmonal Vascular Resistance
PVRI	Pulmonary Vascular Research Institute
PW-Doppler	Pulsed Wave Doppler

R

RAP	Right Atrial Pressure
RV	Rechter Ventrikel
RyR2	Ryanodinrezeptor Typ 2

S

S'	Gewebsdopplergeschwindigkeit
Sin.	sinister
sPAP	Systolisch pulmonal arterieller Druck
SSW	Schwangerschaftswoche
S-TAPSE	Subxiphoidal Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
sqm	Quadratmeter
Sup.	superior
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand

T

TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
TR-Jet	Trikuspidklappen-Rückfluss
TRPC 6	Transient Receptor Potential Channel 6
TRV	Tricuspid Regurgitation Velocity
TTE	Transthorakale Echokardiografie

V

V.	Vena
Vv.	Venae
VSD	Ventrikel Septum Defekt

W

WHO	World Health Organization
WSPH	World Symposium on Pulmonary Hypertension
WU	Wood Units

Y

y	Jahre
---	-------

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frontalschnitt des Herzens mit struktureller Gliederung der Atrien und Ventrikel zit. n. Anderhuber, et al., 2012, p. 470.	9
Abbildung 2: Ventilebene aus der Sicht der Vorhöfe zit. n. Anderhuber, et al., 2012, p. 472.	10
Abbildung 3: Erregungsbildung und Erregungsleitung zit. n. Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 193.	14
Abbildung 4: Systolischer und Diastolischer Herzzyklus zit. n. Behrends, et al., 2016, p.103.	15
Abbildung 5: Diagnostikalgorithmus der PH zit. n. Hansmann, et al., 2019, p. 884.	28
Abbildung 6: Therapiealgorithmus für die IPAH/HPAH. PH = Pulmonale Hypertonie; ERA = Endothelin Rezeptor Antagonist; PDE-5i = Phosphodiesterase-5-Hemmer; s.c. = subkutan; i.v. = intravenös; zit. n. Hansmann, 2017, p. 2561.	31
Abbildung 7: A-Mode und M-Mode eines Ultraschallsignals bei der Echokardiografie zit. n. Dössel, 2016, p. 260.	37
Abbildung 8: Darstellung des B-Modes (oben) und des M-Modes (unten). (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger).....	38
Abbildung 9: In der folgenden Abbildung werden die Schnittebenen schematisch dargestellt. (1) zeigt die parasternalen Schnittebenen, (2) zeigt die apikalen Schnittebenen, (3) zeigt die subkostalen/subxiphoidalen Schnittebenen, (4) zeigt die suprasternale Schnittebene zit. n. Deeg, et al., 2014	39
Abbildung 10: Echokardiografische Darstellung der S-TAPSE unter Verwendung des M-Modes im subxiphoidalen Schnitt. Die S-TAPSE beträgt dabei 1,32cm. (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger).....	47
Abbildung 11: Streudiagramm S-TAPSE in Abhängigkeit zur Körperoberfläche des gesunden männlichen Patientenkollektivs.....	50
Abbildung 12: Streudiagramm S-TAPSE in Abhängigkeit zur Körperoberfläche des gesunden weiblichen Patientinnenkollektivs.....	50
Abbildung 13: Verteilungsfunktion der S-TAPSE Werte in Abhängigkeit der Körperoberfläche nach Haycock bei der gesunden Vergleichsgruppe.....	51
Abbildung 14: Boxplot der S-TAPSE im Vergleich der gesunden und an PH erkrankten Gruppe	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Eigenschaften der PH und ihre Unterscheidungen zit. n. (Humbert, et al., 2022, p. 20).....	17
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie zit. n. (Simonneau, et al., 2019, p. 6).....	19
Tabelle 3: Klinische Klassifikation der PAH-CHD zit. n. (Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 45).....	26
Tabelle 4: Funktionelle WHO-Klassifikation für Patient*innen mit PH zit. n. (Humbert, et al., 2022, p. 39).....	29
Tabelle 5: Demografische Eigenschaften der gesunden Patient*innenpopulation und der Gruppe mit pulmonaler Hypertonie.....	46
Tabelle 6: Altersgruppen abhängige S-TAPSE Werte der gesunden Vergleichsgruppe.....	49
Tabelle 7: Modellzusammenfassung der Parameterschätzung für S-TAPSE als abhängige und KOF-Haycock als unabhängige Variable bei der gesunden Gruppe.....	51
Tabelle 8: Verhältnis von S-TAPSE zu TAPSE.....	52
Tabelle 10: Deskriptive Statistik S-TAPSE [cm] der PH-Gruppe	54
Tabelle 9: Deskriptive Statistik S-TAPSE [cm] der gesunden Vergleichsgruppe	54

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Im Rahmen der Diplomarbeit soll ein Vergleich der S-TAPSE Messung (Subxiphoidal Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) zwischen einer gesunden Vergleichspopulation (0-18 Jahre) und erkrankten Patient*innengruppe mit pulmonaler Hypertonie, im Alter zwischen 0 und 18 Jahren retrospektiv auf Unterschiede untersucht werden. Dabei werden auch die S-TAPSE Werte mit den bereits im klinischen Alltag etablierten TAPSE Werte (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) verglichen, um eine mögliche Abhängigkeit dieser beiden voneinander zu erkennen.

1.2 Das Herz

In den folgenden Kapitel werden die Grundzüge der Anatomie, die embryonale Entwicklung und die Physiologie des Herzens (= Cor) näher beschrieben.

1.2.1 Anatomie

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan und befindet sich im vorderen unteren Mediastinum, in einem mit seröser Flüssigkeit gefüllten Raum, dem Cavum pericardii (Hafferl & Thiel, 1969, p. 354). Zwei Drittel des Herzens liegen links der Medianebene und ein Drittel rechts der Medianebene (Hafferl & Thiel, 1969, p. 361). Zwei Atrien und zwei Ventrikel bilden die Basis dieses Organs. Das Herz versorgt über die Vasa publica die Peripherie und über die Vasa privata (Herzkranzarterien) den Herzmuskel selbst mit oxygeniertem Blut. Die Masse dieses muskulären Organs variiert sehr stark und wird vom Geschlecht, sportlicher Aktivität und Erkrankungen beeinflusst (Anderhuber, et al., 2012, pp. 453-454).

1.2.1.1 Lagebeziehung des Herzens

Das Herz liegt in einer Schräglage im vorderen unteren Mediastinum (Hafferl & Thiel, 1969, p. 354). Diese Schräglage wird von vielen Faktoren beeinflusst. Einerseits kann es physiologisch durch die Körperlage selbst, das Alter, die Thoraxform und die Zwerchfellbewegung, andererseits auch durch pathologische Veränderungen zu einer Drehung der Herzachse kommen. Die anatomische Herzachse geht dabei von der Herzbasis

zur Apex cordis und zieht von rechts, hinten, oben nach links, vorne, unten (Hafferl & Thiel, 1969, p. 360) Dabei stehen die Herzoberflächen in engem Kontakt zu anatomischen Nachbarstrukturen. Die Lagebeziehung der Facies sternocostalis mit der vorderen Brustwand kann somit für diagnostische Zwecke (z.B. Auskultation) genutzt werden. Sie wird Großteils vom Ventriculus dext. und Atrium dext. gebildet. Ein kleiner Teil des Ventriculus sin. steht ebenfalls mit der vorderen Brustwand in enger Lagebeziehung. Die Facies diaphragmatica wird vorwiegend vom Ventriculus sin. und nur von einem schmalen Streifen des Ventriculus dext. gebildet. Eine weitere Fläche stellt die Facies posterior dar, welche durch das Atrium dext. et sin. gebildet wird. Ausgehend von der Basis cordis, ziehen die Aorta und Truncus pulmonalis als arterielle Gefäße zu ihren Versorgungsgebieten (Hafferl & Thiel, 1969, p. 362; Anderhuber, et al., 2012, pp 464-465). Anders stellt sich die Lagebeziehung beim Kleinkind dar. Aufgrund des Thymus, der bis auf die Höhe des rechten Ventrikels herabreicht, tritt nur ein kleiner Teil des Herzens mit der vorderen Brustwand in Kontakt (Hafferl & Thiel, 1969, p. 372).

1.2.1.2 Atrium dextrum

Die V. cava. sup. mündet klappenlos als eine der zwei großen Hohlvenen im ursprünglich angelegten Wandteil des Sinus venosus in das Atrium dextrum. Die V. cava inf. mündet mit einer Valvula v. cavae inf. (Valvula Eustachii) in den rechten Vorhof, ein Relikt aus der Embryonalperiode, das sauerstoffreiches Blut durch das Foramen ovale lenkte. Die Grenze zwischen dem ursprünglichen Sinus venosus und den mit Mm. pectinati durchzogenen vorderen Anteil des Vorhofes bildet die Crista terminalis. Zusätzlich zu den beiden großen Hohlvenen transportieren auch noch der Sinus coronarius und die kleinen Vv. cordis minimae sauerstoffarmes Blut in das Atrium dextrum. Der rechte Vorhof wird durch das Septum interatriale vom Atrium sinistrum abgegrenzt. Im Septum interatriale befinden sich Strukturen wie die Fossa ovalis mit Limbus ovalis und Valvula foraminis ovalis, die sich embryonalgeschichtlich aus dem Septum primum bilden. Die Begrenzung zum rechten Ventrikel bildet die Valva tricuspidalis (Valva atrioventricularis dext.), eine aus drei, dreieckigen Segeln bestehende Segelklappe (Anderhuber, et al., 2012, pp. 465-466).

1.2.1.3 Ventriculus dexter

Sauerstoffarmes Blut gelangt über die Valva tricuspidalis und den Einflusstrakt in den Ventriculus dexter. Die Valva tricuspidalis wird über Chordae tendineae, die zu den Mm. papillares (M. papillaris anterior, -septalis und -posterior) ziehen, am Rückschlagen in den Vorhof gehindert. Der rechte Ventrikel hat im Vergleich zum linken Ventrikel eine deutlich dünnere muskuläre Wand. Formal gleicht sein Querschnitt einem Halbmond. Der Einflusstrakt weist ein grobes Relief auf, durchsetzt mit Trabeculae carnaeae. Der glattwandige Ausflusstrakt wird durch die Crista supraventricularis, die Trabecula septomarginalis und vom M. papillaris anterior zirkulär begrenzt. Sauerstoffarmes Blut wird über den Ausflusstrakt durch die Valva trunci pulmonalis, in den Truncus pulmonalis und weiter in die Pulmonalarterien bis hin zu den kleinen Lungenkapillaren transportiert. Die Begrenzung zwischen dem rechten und linken Ventrikel wird durch das Septum interventriculare gebildet (Anderhuber, et al., 2012, pp. 467-468).

1.2.1.4 Atrium sinistrum

Über die meist paarig angelegten Vv. pulmonales sinistrae und dextrae gelangt sauerstoffreiches Blut zurück zum linken Herzen. Das Atrium sinistrum besteht aus einer deutlich dickeren muskulären Wand als das Atrium dextrum. Im linken oberen Bereich befindet sich die Auricula sinistra welche mit Mm. pectinati durchzogen ist. Begrenzung zum rechten Ventrikel bildet das Septum interatriale mit der darauf befindlichen Valvula foraminis ovalis. Durch die Valva mitralis (Valva atrioventriculare sin.), einer aus zwei Segeln bestehenden Segelklappe, wird das Atrium sin. zum Ventriculus sin. abgegrenzt (Anderhuber, et al., 2012, p. 469).

1.2.1.5 Ventriculus sinister

Die physiologisch muskulär dickste Wandschicht der vier Kammern weist der Ventriculus sin. auf (siehe Abbildung 1). Dieser wird ebenfalls in einen Einfluss- und Ausflusstrakt unterteilt. Der Einflusstrakt wird von Trabeculae carnaeae durchzogen. Die Ausflusbahn beginnt an der Kammer Spitze und zieht unter Begrenzung des M. papillaris ant. zur Aortenklappe. Über die Taschenklappe, die Valva aortae, gelangt mit Sauerstoff angereichertes Blut über die Aorta in die Peripherie. Die Form des Ventrikels ähnelt im dreidimensionalen Raum einem, auf dem Kopf stehenden, stumpfen Kegelförper. Im

Querschnitt stellt sich der Ventrikel kreisrund dar. Die Begrenzung zum rechten Ventrikel bildet das Septum interventriculare, das durch einen großen muskulären Anteil (Pars muscularis) und einen kleineren Bindegewebsanteil (Pars membranacea) getrennt wird. Der Übergang vom muskulären zum membranösen Septumanteil wird als Limbus marginalis bezeichnet (Anderhuber, et al., 2012, p. 470).

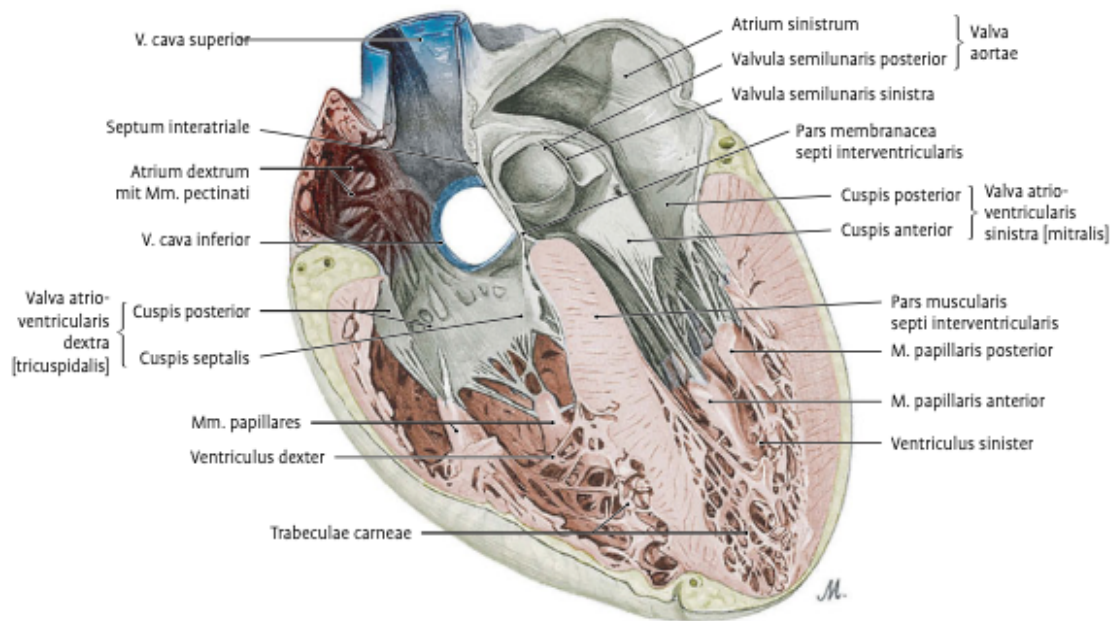


Abbildung 1: Frontalschnitt des Herzens mit struktureller Gliederung der Atrien und Ventrikel zit. n. Anderhuber, et al., 2012, p. 470.

1.2.1.6 Herzskelett

Das Herzskelett befindet sich in der Ventilebene (siehe Abbildung 2), in der die vier Herzklappen ihren Ursprung finden. Man kann die Ventilebene als eine Isolationschicht zwischen Vorhöfen und Kammern ansehen, durch die nur durch spezielle anatomische Strukturen des Reizleitungssystems (His-Bündel) eine Reizweiterleitung erfolgen kann.

Die beiden Segelklappen (Trikuspidalklappe und Mitralklappe) haben ihren Ursprung an einer Bindegewebsverdichtung, dem Anulus fibrosus sinister und -dexter. Auch die Taschenklappen, Valva pulmonalis und Valva aortae, weisen einen Bindegewebsring auf. Das Trigonum fibrosum dext., das vom Anulus fibrosus dext., -sin. und der Aorta gebildet wird, dient als Durchtrittspunkt für das Reizleitungssystem (Anderhuber, et al., 2012, pp. 471-472).

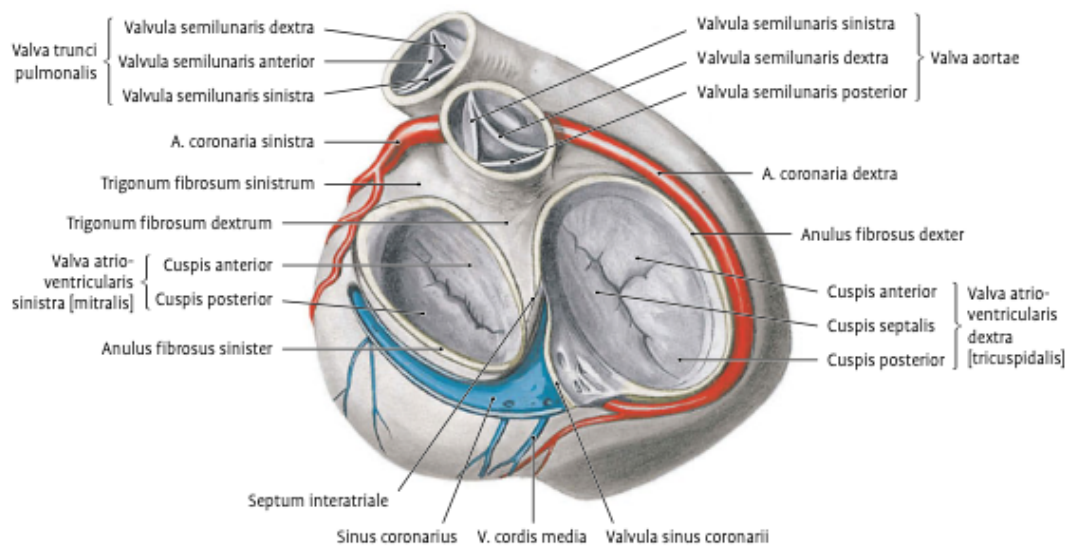


Abbildung 2: Ventilebene aus der Sicht der Vorhöfe zit. n. Anderhuber, et al., 2012, p. 472.

1.2.2 Herzentwicklung

Die Herzentwicklung erstreckt sich von der 3. Embryonalwoche, mit der Ausbildung der Perikardhöhle aus dem Zölomepithel, bis zur 8. Embryonalwoche. Angioblasten bilden den Ursprung des Endokards. Zwischen der Perikardhöhle und der Endokardanlage lagern sich Zellen ein, die das Myokard bilden. Diese Vorgänge werden auf genetischer Ebene von mehreren Transkriptionsfaktoren gesteuert (Standring, 2016, p. 908; Schulze, 2010, p. 908; Anderhuber, et al., 2012, p. 455). Aus der primären Anlage entsteht ein Herzschlauch, der von kranial nach kaudal aus einem Truncus arteriosus, einem Bulbus cordis, einem gemeinsamen Ventrikel, einem gemeinsamen Atrium und einem Sinus venosus besteht (Anderhuber, et al., 2012, pp. 455-456). Durch die Fixierung des oberen und unteren Abschnitts des Herzschlauches und das eintretende Längenwachstum, das durch die Einlagerung und Größenzunahme der Myozyten bedingt ist, kommt es nun zur Ausbildung einer Herzschleife. Dabei rotiert der Herzschlauch nach ventral und rechts. Der zuvor kaudal gelegene Sinus venosus wandert nach kranial hinter den Bulbus cordis und kommt dort zum Liegen (Standring, 2016, p. 910-911; Schulze, 2010, p. 38; Anderhuber, et al., 2012, p. 456). Der ursprüngliche Ventrikel bildet in weiterer Folge den linken Ventrikel und der proximale Anteil des Bulbus cordis den rechten Ventrikel aus. Durch das Wachstum von zwei Endokardkissen bei der durch die Rotation entstehenden Einschnürung, wird die Herzschleife nun in einen linken und rechten atrioventrikulären Kanal unterteilt. Zwei weitere Endokardkissen wachsen quer in die beiden AV-Kanäle ein und sind an der Entstehung der Segelklappen in der Ventilebene beteiligt (Schulze, 2010, p. 38; Anderhuber,

et al., 2012, p. 456). In der 4. Embryonalwoche wächst, vom Dach des Vorhofes ausgehend, das Septum primum in Richtung Ventilebene vor. Im kaudalen Abschnitt des Atriums entsteht dadurch das Ostium primum, das eine vorübergehende Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen sicherstellt. Durch das weitere Wachstum des Septum primum kommt es zum Verschluss des Ostium primum. Während diesem Wachstumsvorgang reißt das Septum primum im oberen Abschnitt ein. Es bildet sich das Ostium secundum. Rechts vom Septum primum kommt es zur Ausbildung des Septum secundum. Dieses Septum wächst, wie zuvor das Septum primum, von kranial nach kaudal und überlappt das Ostium secundum. Man spricht nun vom Foramen ovale. Durch diese Überlappung entsteht ein Ventilmechanismus, der sauerstoffreiches Blut vom rechten Atrium in das linke Atrium fließen lässt (Schulze, 2010, p. 38).

Der Sinus venosus wird durch die erhöhte Druck- und Volumsbelastung nach rechts verlagert. Das rechte Sinushorn nimmt an Größe zu, verschmilzt mit dem rechten Atrium und bildet später den Zufluss über die V. cava sup. und V. cava inf. aus. Das linke Sinushorn verkleinert sich und bildet im weiteren Verlauf den Sinus coronarius (Schulze, 2010, p. 38; Standring, 2016, pp. 911-913).

Der primitive Ventrikel wird durch das Wachstum von Myoblasten, von der Herzspitze aus, in Richtung der Ventilebene durch ein muskuläres Septum in einen linken und rechten Ventrikel unterteilt. Kaudal der Ventilebene persistiert vorerst das Foramen interventriculare, das im Wachstumsprozess bindegewebig durch Teile des Endokardkissens verschlossen wird und später als Pars membranacea des Septum interventriculare bezeichnet wird (Schulze, 2019, pp. 38-39; Anderhuber, et al., 2012, p. 457). Im Bulbus cordis kommt es durch das Einwachsen von Trunkuswülsten zu einer Septierung. Dieses Septum aorticopulmonale führt zur Entstehung von Aorta ascendens und Truncus pulmonalis. Die beiden Taschenklappen werden wie die Segelklappen durch Endokardkissen gebildet (Anderhuber, et al., 2012, pp. 458-459).

1.2.3 Physiologie

Ein Zusammenspiel mehrerer mechanischer und elektrophysiologischer Prozesse ermöglicht eine synchrone und physiologische Funktion des Herzens. Die genauen Prozesse werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

1.2.3.1 Erregungsbildung und Erregungsleitung

Spezialisierte Muskelzellen im Herzen ermöglichen eine spontane Erregungsbildung und Weiterleitung der Signale nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Dadurch werden die Herzmuskelzellen synchron erregt und können anschließend zeitgleich kontrahieren, um die mechanische Herzaktion auszuführen (Behrends, et al., 2016, pp. 83-85).

Im Ruhezustand weisen sowohl das Arbeitsmyokard als auch das Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem ein Ruhemembranpotential auf, das aber unterschiedliche Werte annimmt. Das Arbeitsmyokard weist ein Ruhemembranpotential von -80mV bis -90mV auf. Dieses negative Potential wird durch die Ionenverteilung im Intra- und Extrazellulärraum durch die Na^+/K^+ -ATPase aufrechterhalten. Dabei werden im Verhältnis zwei K^+ -Ionen in die Zelle hinein und drei Na^+ -Ionen aus der Zelle hinaus transportiert. Das Ruhemembranpotential wird vorwiegend durch die hohe intrazelluläre Konzentration von K^+ -Ionen von 140mmol/L bestimmt. Um das Potential der Zellen zu stabilisieren, gibt es gleichgerichtete K^+ -Ionenkanäle. Der durch sie generierte K^+ -Strom I_{K1} ist in der Lage, leichte Depolarisationen an der Zellmembran zu kompensieren. Ein weiterer K^+ -Strom, der durch die Tandem-Poren-Kaliumkanäle verursacht wird, dient ebenfalls zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials (Behrends, et al., 2016, p. 84).

Das Ruhemembranpotential im Sinus- und AV-Knoten ist im Vergleich mit -60mV deutlich geringer und gleichzeitig auch instabiler. Die Zellen von Sinus- und AV-Knoten weisen keinen Membran-stabilisierenden K^+ -Strom auf. Dadurch ist eine spontane Depolarisation möglich, die mit einer Frequenz von 60-80/min im Sinusknoten eine Erregung initiiert. Man spricht dabei vom Schrittmacherpotential. Die Frequenz im AV-Knoten ist dabei mit 40-50/min deutlich geringer. Tertiäre Erregungszentren distal des AV-Knotens zeigen eine noch geringere Eigenfrequenz (Behrends, et al., 2016, p.87; Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 192). Vom Sinusknoten ausgehend kommt es nun zu einer spontanen Depolarisation. Dabei öffnen sich unspezifische Kationenkanälen und es kommt zum Einstrom von Na^+ in den Intrazellulärraum. Ab dem Erreichen der Schwelle von ca. -40mV öffnen

spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle und die erregungsbildenden Zellen depolarisieren langsam. Durch einen K^+ -Ausstrom über spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle kommt es zur Repolarisation. Diese Erregung wird nun über die Vorhöfe bis zum AV-Knoten weitergeleitet. Bevor der AV-Knoten sein Schwellenpotential erreichen kann, depolarisiert die vom Sinusknoten generierte Erregung den AV-Knoten. Über Gap-Junctions wird die Erregung nun über das His-Bündel, die Tawara-Schenkel und die Purkinje-Fasern an das Arbeitsmyokard weitergeleitet (Behrends, et al., 2016, p. 87). Die Herzmuskelzellen leiten diesen Reiz von innen nach außen, von der Herzspitze bis zur Herzbasis, weiter, bis eine vollständige Erregung der Herzmuskelzellen erfolgt (Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 192).

Im Arbeitsmyokard kommt es durch andere Mechanismen zu einer Änderung der Form des Aktionspotentials. Eine genaue zeitliche Abfolge von Ionenkanalaktivierungen führt primär zu einer Depolarisation, bei der spannungsgesteuerte schnelle Na^+ -Kanäle geöffnet werden (bei -50mV) und das Membranpotential sich dem Gleichgewichtspotential für Na^+ annähert ($+60\text{mV}$). Die maximale Spannung wird jedoch schon bei $+30\text{mV}$ erreicht. Es folgt eine kurze Repolarisation über einen K^+ -Ausstrom und Cl^- -Einstrom (Behrends, et al., 2016, p. 87). Ca^{2+} -Kanäle des L-Typs werden aktiviert und es kommt zu einem, entgegen der Repolarisation wirkenden, Ca^{2+} -Ionenstrom. In dieser sogenannten Plateauphase bleibt das Potential annähernd auf 0mV . Die Aktivierung von Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen spielt auch eine entscheidende Rolle für die absolute und relative Refraktärzeit (Behrends, et al., 2016, p. 89). Die vollständige Repolarisation wird über verschiedene K^+ -Kanäle gewährleistet. Sie führen zu einem spannungsgesteuerten Ausstrom von K^+ aus den Zellen und stellen das Ruhemembranpotential wieder her (Behrends, et al., 2016, p. 88). Bis über die Dauer der Repolarisationsphase hinausgehend, werden die Ca^{2+} -Ionen über eine Ca^{2+} -ATPase und einen $3 \text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschtransporter wieder in den EZR und die Ca^{2+} -Speicher zurücktransportiert (Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 194; Behrends, et al., 2016, p.87).

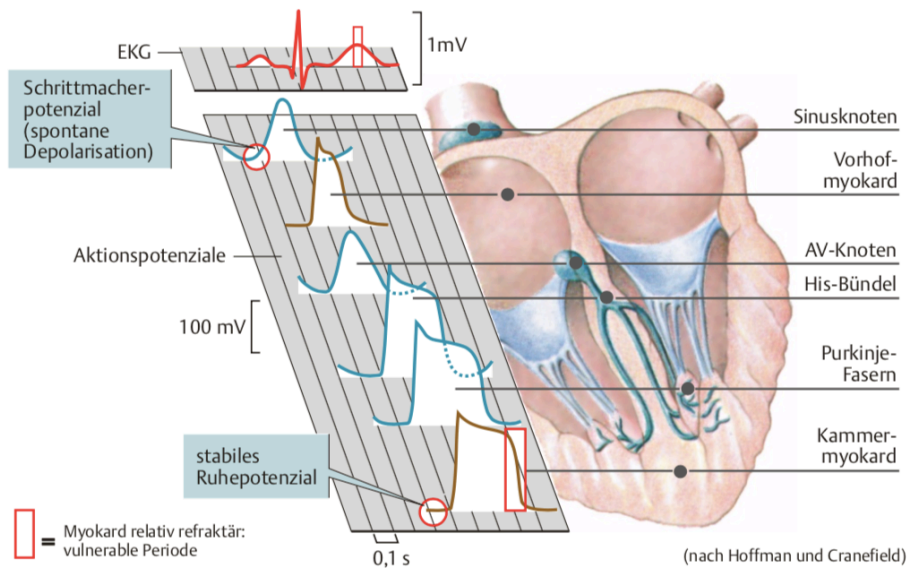


Abbildung 3: Erregungsbildung und Erregungsleitung zit. n. Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 193.

1.2.3.2 Herzmechanik

Um eine synchrone Kontraktion des Herzmuskels möglich zu machen, müssen elektrische Potentiale über die sogenannte elektromechanische Koppelung in eine mechanische Aktion umgewandelt werden. Der Ca^{2+} -Einstrom über die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle während der Plateauphase aktiviert weitere Ca^{2+} Kanäle (RyR2) des sarkoplasmatischen Retikulums. Diese hohe intrazelluläre Ca^{2+} Konzentration bewirkt eine muskuläre Kontraktion. Dadurch binden die Ca^{2+} -Ionen an Troponin C und ermöglichen die Bindung von Myosin an die Aktinfilamente. Es kommt zur Muskelkontraktion (Behrends, et al., 2016, p. 90).

Diese elektromechanische Koppelung ermöglicht es, die Vorhöfe und die Ventrikel in zwei Phasen des mechanischen Herzzyklus zu unterteilen – in die Systole und die Diastole. In der folgenden Erklärung wird der Herzzyklus nur für die Ventrikel beschrieben. Während der Systole kommt es zur Anspannungsphase, in der es zu einem Schluss aller Klappen (Segel- und Taschenklappen) kommt und ein Druckgradient im Ventrikel aufgebaut wird. Man spricht hier von der isovolumetrischen Anspannungsphase (Behrends, et al., 2016, p. 102). Wird die Schwelle von 80mmHg erreicht, öffnet sich die Aortenklappe und Blut wird über die Aorta in die Peripherie transportiert. In dieser sogenannten auxotonen Austreibungsphase kommt es zu einer Druck- und Volumsänderung. Zeitgleich öffnet sich mit dem linken Ventrikel auch der rechte Ventrikel. Das Blut wird dabei entlang der Ausflussbahn über die Pulmonalklappe und den Truncus pulmonalis bis in die Lungen befördert (Behrends, et al., 2016, p. 103).

Die Ejektionsfraktion (EF) beträgt dabei rund 67% (Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 190). Durch die Systole der Ventrikel wird die Klappenebene in Richtung des Apex cordis ausgelenkt, was zu einer Druckreduktion in den Vorhöfen führt. Durch den dabei entstehenden Unterdruck in den Vorhöfen wird Blut von den herznahen Venen in die Vorhöfe gesaugt. Nach der Austreibungsperiode entspannt die Ventrikelmuskulatur und es kommt zur Diastole. In dieser Phase fällt der ventrikuläre Druck unter den Aortendruck bzw. Pulmonalarteriendruck ab. Dadurch schließen die Taschenklappen und es kommt zu einem kurzen retrograden Blutfluss in Richtung der Ventrikel. In der Entspannungsphase sind sowohl Taschen- als auch Segelklappen geschlossen. Unterschreitet der Ventrikeldruck in dieser Phase den Druck der Vorhöfe, öffnen sich Trikuspidal- und Mitralklappe und Blut kann von den Atrien in die Ventrikel fließen. Man spricht nun von der Füllungsphase während der Diastole (Behrends, et al., 2016, p. 104). Am Ende der Diastole kontrahieren die Vorhöfe und liefern so ca. 15% des enddiastolischen Volumens (EDV) (Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 190; Behrends, et al., 2016, p. 103). In der folgenden Abbildung 4 werden die einzelnen mechanischen Herzaktionen dargestellt.

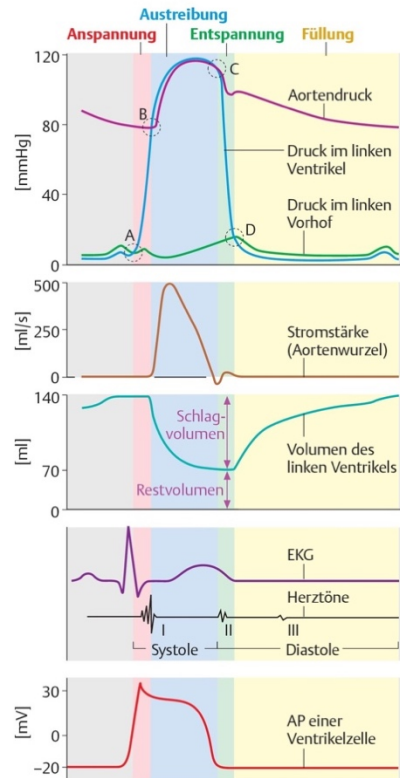


Abbildung 4: Systolischer und Diastolischer Herzzyklus zit. n. Behrends, et al., 2016, p.103.

1.2.3.2.1 Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus ermöglicht eine schnelle autonome Anpassung an veränderte Volums- oder Druckverhältnisse im Kreislauf. Durch einen erhöhten Preload kommt es durch die erhöhte Volumsbelastung (EDV ↑) der Ventrikel zu einer stärkeren Dehnung des Myokards. Die Ca²⁺-Sensitivität wird dadurch erhöht und der Ventrikel kontrahiert stärker und führt zu einem gesteigerten Auswurf (SV ↑) (Silbernagl & Despopoulos, 2003, p. 204). Erhöht sich der Afterload (z.B.: Arterielle Hypertonie) verbleibt im selben Zyklus mehr Blut im Ventrikel. Folglich reduziert sich das Schlagvolumen (SV). Im drauffolgenden Zyklus kommt es jedoch durch erneuten Zustrom von Blut während der Diastole zu einer Volumserhöhung (EDV ↑). Dies führt wiederum zu einer verstärkten myokardialen Dehnung und in weiterer Folge zu einer Anpassung des Schlagvolumens. Dieser Mechanismus ermöglicht das Bereitstellen eines nahezu konstanten Herzzeitvolumens (HZV) bei sich ändernden äußeren Einflüssen. (Behrends, et al., 2016, p. 108).

1.3 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein Krankheitsbild, dem viele Ursachen zugrunde liegen können. Der pathophysiologische Mechanismus bleibt jedoch immer ähnlich. Durch einen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) erhöht sich der rechtsventrikuläre Druck, um das HZV konstant zu halten. Hält dieser Zustand länger an, kommt es zu Remodeling-Prozessen mit chronischen Veränderungen an den Lungengefäßen und einer pathologischen Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks (Kasper, et al., 2005, p. 1504).

1.3.1 Definition

Die 6. WSPH 2018 definierte die PH mit den neuesten Erkenntnissen bei einem mittleren Pulmonal-Arteriellen-Druck (mPAP) ≥ 20 mmHg in Ruhe (Simmoneau, et al., 2019, p. 3; Humbert, et al., 2022, p. 20). Unter körperlicher Belastung sind der Pulmonal-Arterielle-Druck (PAP), der Pulmonal-Arterial-Wedge-Pressure (PAWP) und auch das Cardiac Output (CO entspricht dem HZV) physiologisch erhöht. Die PH kann jedoch nicht nur anhand es mPAP definiert werden. Werte wie der PVR und der PAWP sind für die weitere Klassifikation der PH mitzubetrachten (Humbert, et al., 2022, p. 20). Die derzeit geltenden Grenzwerte für die präkapilläre PH, die isolierte postkapilläre PH, die kombinierte prä- und

postkapilläre PH, sowie die belastungsabhängige PH finden sich in Tabelle 1. Der physiologische systolische PAP ergab in einer Studie von Kovacs et al. (2009, p. 890) einen Wert von $20,8 \pm 4,4$ mmHg, einen diastolischen PAP $8,8 \pm 3,0$ mmHg und einen mPAP von $14,0 \pm 3,3$ mmHg. Nach den alten Kriterien war der mPAP-Bereich >21 mmHg und <24 mmHg nicht definiert und stellte somit eine Grauzone dar. Laut ESC/ERS 2015 Guidelines sollten Patient*innen mit einem mPAP in diesem Bereich gut überwacht werden. Eine Therapie war somit nicht indiziert. Das Risiko, eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) zu entwickeln, war jedoch erhöht (Galié, et al., 2016, p. 72). Mehrere Untersuchungen bestätigten, dass ein PAWP im Bereich von 21 mmHg - 24 mmHg ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung einer PH mit sich bringt (Simonneau, et al., 2019, p. 3). Neuere Daten zeigten auch, dass das Verhältnis von $(mPAP/CO)_B$ bei Belastung und $(mPAP/CO)_R$ in Ruhe mit einem Unterschied >3 mmHg/L/min die Diagnose einer belastungsabhängigen PH ermöglicht. Aufgrund mangelnder Datenlage wurde diese Form der PH bis dato jedoch noch nicht als eigene Entität angesehen. Zu beachten ist dabei, dass das Verhältnis von $(mPAP/CO)_B$ zu $(mPAP/CO)_R >3$ mmHg/L/min bei über 60-Jährigen physiologisch sein kann, während es bei Patient*innen unter 60 Jahren pathologisch ist (Humbert, et al., 2022, p. 20; Galié, et al., 2016, p. 72).

Art der PH	Hämodynamische Eigenschaften
PH	mPAP > 20 mmHg
präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PVR > 2 WU PAWP ≤ 15 mmHg
isolierte postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PVR < 2 WU PAWP > 15 mmHg
kombinierte prä- und postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PVR > 2 WU PAWP > 15 mmHg
belastungsabhängige PH	mPAP/CO Unterschied zwischen Belastung und Ruhe > 3 mmHg/L/min

Tabelle 1: Hämodynamische Eigenschaften der PH und ihre Unterscheidungen zit. n. (Humbert, et al., 2022, p. 20)

Bei Patient*innen mit einem mPAP > 20 mmHg, einem PVR < 2 WU und einem PAWP ≤ 15 mmHg liegt eine sogenannte nicht klassifizierte PH vor. Für diese Patient*innengruppe sind regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen indiziert (Humbert, et al., 2022, p. 20).

1.3.2 Klassifikation der PH

Die pulmonale Hypertonie wurde zuerst von der WSPH in Genf, Schweiz 1973 klassifiziert und seitdem mehrere Male angepasst.

Die klinische Klassifikation der PH erfolgt aktuell nach Erneuerungen der 6. WSPH, die 2018 stattfand. Die Klassifikation in Tabelle 2 ermöglicht eine Unterteilung verschiedener klinischer Zustandsbilder, die eine ähnliche Pathophysiologie, hämodynamische Charakteristik oder Therapie aufweisen. Sie gilt sowohl für Kinder als auch für Erwachsene. Der Unterschied stellt dabei lediglich die Ursache für die PH dar. Kinder entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit eine PH durch einer kongenitalen Herzerkrankung als durch eine Medikamenten- oder Toxin-Reaktion (Simonneau, et al., 2019, p. 6; Humbert, et al., 2022, pp. 64-66).

Die PH wird nicht nur anhand der klinischen Klassifikation, sondern auch durch die funktionelle Klassifikation der WHO (siehe Tabelle 4) unterschieden. Die funktionelle Klassifikation der WHO wurde für Kinder <16 Jahre als unzureichend eingestuft, weshalb die PVRI-Pediatric Task Force 2011 eine Anpassung der funktionellen Klassifikation durchführte. Es folgte die sogenannte Panama-Klassifikation, die Kinder mit PH in fünf Altersgruppen unterteilte. Das Alter reichte dabei von 0 bis 16 Jahre, während die funktionelle Klassifikation der WHO keine Altersunterscheidung in Bezug auf die Symptomatik traf (Prins & Thenappan, 2016, p. 2146 & 2244).

Klinische Klassifikation der PH

1 PAH

- 1.1 Idiopathische PAH
- 1.2 Hereditäre PAH
- 1.3 Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH
- 1.4 PAH assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portale Hypertension
 - 1.4.4 Kongenitale Herzerkrankungen
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH Langzeitansprecher auf Kalziumkanal-Blocker
- 1.6 PAH mit Zeichen einer pulmonalvenöser/kapillärer Beteiligung
- 1.7 Persistierende PH beim Neugeborenen

2 PH bei Erkrankungen des linken Herzens

- 2.1 PH bei Patient*innen mit HFpEF
- 2.2 PH bei Patient*innen mit HFrEF
- 2.3 Erkrankungen der Herzklappen
- 2.4 Kongenitale oder Erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen die zu einer postkapillären PH führen

3 PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2 Restriktive Lungenerkrankungen
- 3.3 Lungenerkrankungen mit obstruktiven und restriktiven Eigenschaften
- 3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankungen
- 3.5 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen

4 PH bei Obstruktion der Lungenarterien

- 4.1 Chronische thrombembolische PH
- 4.2 Andere Ursachen einer Pulmonalarterien-Obstruktion

5 PH bei unklaren und/oder multifaktorieller Genese

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen
- 5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen
- 5.3 Andere
- 5.4 Komplexe kongenitale Herzerkrankungen

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie zit. n. (Simonneau, et al., 2019, p. 6)

1.3.3 Epidemiologie

McGoon et al. (2013, p. 51-59) werteten im Jahr 2013 verschiedene Register hinsichtlich der Inzidenz, der Prävalenz und des Sterberisikos von Patient*innen mit PH aus. Zwischen 72 und 3515 Patient*innen wurden jeweils in den Registern untersucht. Im schottischen SMR-Register wurden Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 16 Jahre

waren, in die Untersuchung miteingeschlossen. Auch das spanische Register inkludierte Patient*innen bereits ab dem vollendeten 14. Lebensjahr. Das mit Abstand größte Register, das U.S. REVEAL-Register schloss in Summe 3515 Patient*innen, mitunter Kinder und Erwachsene, ein. Alle Register enthielten Patient*innen aus Gruppe 1 mit idiopathischer PAH (IPAH) und hereditärer PAH (HPAH). Im spanischen Register wurden zusätzlich zu Patient*innen der Gruppe 1 (IPAH und HPAH), auch Patient*innen der Gruppe 4 mit chronischer thromboembolischer PH (CTEPH) untersucht (McGoon, et al., 2013, p. 53).

Laut dem U.S. REVEAL-Register betrug die Inzidenz für eine PAH in der Bevölkerung 2,0 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner. Die Prävalenz wurde mit 16 Fällen pro eine Million Einwohner beschrieben. Die Inzidenz für die IPAH wurde mit 0,9 pro 1 Million angegeben (McGoon, et al., 2013, p. 54).

Li et al. (2017, p. 129) untersuchten die Inzidenz und Prävalenz von PH-Patient*innen unter dem 18 Lebensjahr. Die Inzidenz von PAH für Kinder und Jugendliche wurde dabei zwischen 4,8 und 8,1 Neuerkrankungen pro eine Million Kinder in einem Untersuchungszeitraum von 3 Jahren errechnet. Die Prävalenz betrug 25,7-32,6 Erkrankungen pro 1 Million Kinder. Die Inzidenz und Prävalenz im Vergleich zwischen den Altersgruppen war bei Kindern < 2 Jahren deutlich erhöht (Li, et al., 2017, p. 129).

Durch die unterschiedlichen Registergrößen lässt sich so auch die variable Inzidenz und Prävalenz in der Literatur für die PH vermuten.

1.3.4 Pathophysiologie

Die Ursachen der PH sind mannigfaltig. Je nach Altersgruppe werden unterschiedliche Häufungen der Ursachen einer PH angegeben. Da sich die vorliegende Arbeit mit pädiatrischen Patient*innen befasst, werden hier die häufigsten Gründe einer PH im Kindes- und Jugendalter genannt. Die idiopathische PAH (IPAH), die persistierende PH des Neugeborenen (PPHN), kongenitale Herzerkrankungen und entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen stellen die häufigsten pädiatrischen Ursachen für eine PH dar. Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die kongenitale Diaphragmahernie, und kongenitale Herzerkrankungen (CHD) sind davon am häufigsten mit einer chronischen PH assoziiert (Mukherjee & Konduri, 2022, pp. 2135-2136).

Trotz der unterschiedlichen Ursachen für das Auftreten einer PH resultiert sie ursachenunabhängig in einer Erhöhung des PVR. Dieser Widerstandserhöhung liegen mehrere pathophysiologische Veränderungen zu Grunde (Kasper, et al., 2005, p. 1504).

Es kommt zu einem Missverhältnis von vasokonstriktiven und vasodilatierenden Substanzen. Vasokonstriktorische Botenstoffe, darunter Thromboxan, Endothelin und Serotonin, werden verstärkt ausgeschüttet, während vasodilatierenden Botenstoffe, wie Prostazyklin, Stickstoffmonoxid und vasoaktives intestinales Peptid, reduziert gebildet werden. Im weiteren Krankheitsverlauf sind diese Botenstoffe an der Intima Hyperplasie, der Media Hypertrophie und der Adventitia Proliferation mit Thrombosen und Entzündungen der Gefäße mitbeteiligt. Die Vasokonstriktion der Lungengefäße führt zu einer Hypoxie der umliegenden Zellen. Dadurch werden Transkriptionsfaktoren wie HIF-1, NFAT und Ca^{2+} -Rezeptoren des Typs TRPC 6 überexprimiert. Spannungsgesteuerte K^{+} -Kanäle werden in dieser Phase reduziert. Diese Prozesse führen zu einer verstärkten Proliferation der glatten Muskelzellen und einer damit einhergehenden Drucksteigerung im Lungenkreislauf (Prins & Thenappan, 2016, pp. 368-369; Apitz, et al., 2020, pp. 7-8; De Wolf, 2009, p. 516).

Studiendaten geben auch Hinweise auf ein mögliches Remodeling der extrazellulären Matrix. Untersuchungen von Maruyama et al. (1991, p. 1716) im Tierversuch zeigten einen Anstieg von Serin- und Metalloproteasen in der Membrana elastica interna bei Ratten mit chronisch hypoxischer PH. Die fortschreitenden Veränderungen in der Lungenstrombahn führen zu einer inflammatorischen Reaktion mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, darunter IL-1 β , IL2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, und TNF α (Prins & Thenappan, 2016, p. 369).

Aufgrund der Hypoxie, einer Überproduktion von Wachstumsfaktoren mit Zellproliferation, der inflammatorischen Antwort und der damit einhergehenden Stenosierung der Lungengefäßlumina mit Erhöhung des PVR, kommt es zu einer Anpassungsreaktion des Herzens mit einer Drucksteigerung im rechten Ventrikel. Die Anpassung erfolgt mit einer konzentrischen Hypertrophie, geringer Dilatation und Fibrose.

Die Hypertrophie bewirkt eine reduzierte Sauerstoffversorgung der Muskulatur aufgrund einer mangelhaften Anpassung der Gefäßdichte, einer verkürzten Diastole und einer erhöhten Wandspannung. Der Blutfluss der Herzkranzgefäße und der nachgeschalteten Kapillaren wird dadurch reduziert. Das wiederum führt zu einer Änderung des Metabolismus der Muskulatur des rechten Ventrikels. Der sonst aerobe Stoffwechsel wird zunehmend anaerob. Um den Energieverlust zu kompensieren, nimmt die Muskulatur nun verstärkt

Glucose auf, um ausreichend ATP in der anaeroben Glykolyse zu generieren. Schlussendlich resultiert daraus eine reduzierte rechtsventrikuläre Pumpfunktion (Prins & Thenappan, 2016, p. 370; Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2149). Auf der Ebene des zellulären Remodelings deuten neue Erkenntnisse darauf hin, dass auch ein zytoskelettales sowie ein sarkoplasmatisches Remodeling des rechten Ventrikels während der Krankheitsprogredienz auftritt. (Prins & Thenappan, 2016, p. 371).

Im Vergleich dazu präsentiert sich eine akute PH, beispielsweise verursacht durch eine fulminante Lungenembolie oder eine Exazerbation einer chronischen PH, nicht immer mit einer Anpassungsreaktion des rechten Ventrikels. Vielmehr kommt es dabei zu einer Rechtsherzdekompensation mit Herzrhythmusstörungen, die allgemein mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Kasper, et al., 2005, p. 1504).

1.3.5 Pädiatrische Pulmonale Hypertonie

Obwohl es für das Kindesalter mehrere relevante Ursachen für die PH gibt, werden im folgenden Kapitel nur jene Gruppen genannt, die auch in der Studienpopulation diagnostiziert wurden. Darunter die idiopathische PAH (IPAH), die PH bei kongenitalen Herzerkrankungen (PH-CHD), die persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) und die PH bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD-PH).

1.3.5.1 Idiopathische PAH

Die IPAH ist definiert als pulmonal-arterielle Hypertonie ohne eine erkennbare Ursache. Mit einer Häufigkeit von 50-60% ist sie allgemein die am häufigsten diagnostizierte PH (Humbert, et al., 2022, p. 21). Es kommt dabei zu einer Intima Hyperplasie, einer Media Hypertrophie und Adventitia Proliferation mit Thrombosen und Entzündungen der Gefäße. Durch konzentrische Intima-Proliferationen kommt es dabei zu einer Gefäßwandverdickung mit der Gefahr einer Okklusion der Pulmonalarterien und einem daraus resultierenden Anstieg des PVR. Wie im Kapitel 1.3.4 Pathophysiologie beschrieben, führt dieser Zustand zu einer Rechtsherzbelastung mit den Folgen einer Rechtsherzinsuffizienz (Prins & Thenappan, 2016, p. 2139). Hansmann (2017, p. 2552) beschreibt, dass bis zu 300 Mutationen im BMPR2-Gen mit der PH assoziiert sind und bis zu 25% der IPAH Patient*innen weisen eine dieser Mutationen auf.

1.3.5.2 Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

Bei Kindern ist die PPHN mit 30,1 Krankheitsfällen pro eine Million Kinder pro Jahr die häufigste Ursache einer PAH im Kindesalter (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2142). Nach der Geburt kommt es physiologisch zu einer 8-fachen Erhöhung des pulmonalen Blutflusses und einem stark abfallenden PVR. Der Adaptionsmechanismus beginnt mit der Ventilation des Neugeborenen. Dabei wird Sauerstoff über die Atemwege bis in die Alveolen befördert. Aufgrund des Euler-Liljestrand-Mechanismus kommt es zu einer Vasodilatation der Lungenstrombahn und einer damit einhergehenden Reduktion des Gefäßwiderstandes. Des Weiteren werden vasodilatierende Substanzen, darunter Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazykline, freigesetzt, die ebenfalls eine Widerstandsreduktion bewirken und so den Blutfluss erhöhen. Ein Defekt bei dieser Adaption in einem oder mehreren Anpassungsmechanismen führt zu einem Shunting. Desoxygeniertes Blut kann dabei über den persistierenden Ductus arteriosus (PDA) oder durch das persistierende Foramen ovale (PFO) in den großen Kreislauf transportiert werden, was zu einer Hypoxie des Neugeborenen führen kann. Das Sterberisiko und das Risiko für eine spätere neuronale Entwicklungsstörung werden dadurch erhöht. Mortalitätsraten werden in der Literatur mit ca. 10% angegeben, während neuronale Entwicklungsstörungen wie Erblindung, Schwerhörigkeit und Zerebralpareesen, deutlich häufiger anzufinden sind (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2142; Mandell, et. al., 2021, p. 662).

1.3.5.3 Pulmonale Hypertonie bei bronchopulmonaler Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine Entwicklungsstörung der Lungen, bei der es zu einer fehlerhaften Lungenentwicklung kommt. Der pathophysiologische Mechanismus umfasst eine reduzierte Entwicklung der Alveolen, verbunden mit einer Gefäßrarefizierung, eine durch Hypoxie ausgelöste Vasokonstriktion und eine Hyperplasie der glatten Muskelzellen. Folglich kommt es zu einem gestörten alveolären-kapillären Gasaustausch mit einer verlängerten Hypoxie. Die Vasokonstriktion und das Remodeling der Gefäße bewirken eine Erhöhung des PVR und die Entstehung der BPD-PH (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2143; Varghese & Rios, 2019, p. 141).

Risikofaktoren für die Entstehung der BPD-PH sind unter anderem ein geringes Geburtsgewicht, sowie ein Barotrauma, verursacht durch mechanische Beatmung, Entzündungen oder Infektionen. Geringes Wachstum des Kindes kann auch zu einer alveolären Entwicklungsstörung sowie Gefäßfehlbildung beitragen. Bereits während der

Schwangerschaft können maternale Einflüsse das Risiko für eine BPD-PH erhöhen. Besonders eine Chorioamnionitis, Rauchen, Präeklampsie und ein reduziertes intrauterines Wachstum und genetische Aberrationen stellen Risikofaktoren für den Fetus dar (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2143). Als Diagnosekriterium für die BPD-PH werden ein gesteigerter Sauerstoffbedarf bei Frühgeborenen ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p.m.) angesehen oder eine Sauerstoffgabe über eine Dauer von 28 Tagen bei Frühgeborenen mit einem post partalen Gestationsalter <32. SSW. Da die PH bereits vor den BPD bedingten Lungenveränderungen auftreten kann, können Neugeborene mit Risikofaktoren mittels transthorakaler Echokardiografie bereits früh gescreent werden. Rechtsventrikuläre Veränderungen (Größe, Form, Funktion) können bereits sieben Tage post partal festgestellt werden, mit dem Ziel, eine rasche, weitere Diagnostik und Therapie durchführen zu können. Direkte Veränderungen der BPD lassen sich mit einem Thoraxröntgen feststellen (Hansmann, et al., 2021, p. 448; Varghese & Rios, 2019, p. 142).

1.3.5.4 Pulmonalarterielle Hypertonie bei kongenitalen Herzerkrankungen

PAH-CHD ist häufig assoziiert mit einem Links-Rechts-Shunt oder mit obstruktiven Erkrankungen des linken Herzens, die eine postkapilläre PH verursachen (Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 42). Zu dieser Gruppe der PAH-CHD werden alle kongenitalen Herzerkrankungen mit Ausnahme der komplexen kongenitalen Herzerkrankungen gezählt (Gruppe 5.1 in Tabelle 2) (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2141). Die PAH-CHD kann in zwei Gruppen, die prä-trikuspiden und die post-trikuspiden Läsionen, unterteilt werden. Der Atrium-Septum-Defekt (ASD) wird zur Gruppe der prä-trikuspiden Formen gezählt. Dabei kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt im Niederdruckbereich. Auch die Entstehung eines bidirektionalen Shunts ist dabei möglich. Das Blutvolumen, dass dabei vermehrt über den RV in die Lungenarterien befördert wird, erhöht den PAP kaum (Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 43). Lediglich die Größe des Shunts oder ein nicht sanierter Shunt erhöhen das Risiko, im Alter an einer PH zu erkranken (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2141). Post-trikuspide Läsionen, wie der Ventrikel-Septum-Defekt (VSD) führen im Vergleich zu den Prä-trikuspiden Läsionen zu einer höheren Druck- und Volumsbelastung des RV. Abhängig von der Größe des VSD kann es zu einer Hypertrophie des RV mit einer Erhöhung des PAP kommen. Steigt der Druck im RV immer weiter an, kommt es zu einer Shunt Umkehr und es entsteht eine Rechts-Links-Shunt (Eisenmenger-Reaktion). Dabei übersteigt der

rechtsventrikuläre Druck den systemischen Blutdruck (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2141; Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 43). Kinder mit einem hypoplastischen-Linksherz-Syndrom, bei denen eine Glenn-Operation durchgeführt wurde, um ein univentrikuläres Herz zu erzeugen, haben ein erhöhtes Risiko, an einer PAH-CHD zu erkranken. Durch die Glenn-Operation wird es möglich, dass Blut direkt von der V. cava sup. in die Lungenarterien geleitet wird, was zu einem Anstieg des PVR führen kann (Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2141). Erwachsene, die eine Eisenmenger-PH aufweisen, haben eine niedrigere Mortalitätsrate als IPAH/HPAH Patient*innen, während das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer PAH-CHD von 29% vergleichbar mit Kindern mit einer IPAH/HPAH von 25% ist. (Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 43). In Entwicklungsländern ist das Mortalitätsrisiko noch deutlich höher, da früh-chirurgische Korrekturen oft nicht zur Verfügung stehen. Das Risiko an einer PAH-CHD zu erkranken, ist laut Prins & Thenappan (2017, p. 2141) durch die chirurgische Anlage eines physiologischen Shunts, wie sie bei chirurgischen Eingriffen, unter anderem bei der Transposition der großen Arterien, Truncus arteriosus, Fallotsche Teatralogie, Double-Outlet LV, Pulmonalatresie oder auch beim aortopulmonalen Septumdefekt vorkommt, nicht erhöht. Die klinische Klassifikation der PAH-CHD ist in Tabelle 3 angeführt. Sie ermöglicht eine einfachere Differenzierung der PAH-CHD Untergruppen.

Klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie assoziiert mit kongenitalen Herzerkrankungen

1. Eisenmenger Syndrom

In folgender Kategorie werden alle intrakardialen, extrakardialen Defekte und systemisch-pulmonale Shunts miteingeschlossen, die eine starke Erhöhung des PVR mit sich bringen und zu einem pulmonal-systemischen oder bidirektionalen Shunt führen. Typisch ist ein Vorliegen von Zyanose, sekundäre Erythrozytose und einer Multiorganbeteiligung. Post-trikuspide Shunts wie VSD, PDA führen häufiger und schneller zu einer schweren pulmonal vaskulären Erkrankung, Shunt-Umkehr mit Eisenmenger-Reaktion als prä-trikuspide Läsionen wie der ASD.

2. Pulmonal arterielle Hypertension bei systemisch-pulmonalen Shunts

- Korrigierbar
- Nicht-korrigierbar

Schließt moderate und große Defekte mit ein. Der PVR ist leicht bis moderat erhöht bei aufrecht erhaltenem systemisch-pulmonaler Shunt. Eine Zyanose in Ruhe ist nicht vorhanden.

3. Pulmonale Hypertension mit kleinen/zufällig aufgetretenen Defekten

Es besteht ein merklich erhöhter PVR bei Vorhandensein kleiner kardialer Defekte, die selbst nicht zur Erhöhung des PVR beitragen. Das klinische Bild gleicht dem der IPAH. Ein chirurgischer Verschluss der kardialen Defekte ist kontraindiziert.

4. Pulmonal arterielle Hypertonie nach Korrektur kongenitaler Herzfehler

Der kongenitale Herzfehler wurde bereits saniert. Die PAH persistiert jedoch weiterhin direkt nach dem Eingriff oder rezidiert nach Monaten/Jahren erneut ohne erkennbare postoperative Läsionen.

Tabelle 3: Klinische Klassifikation der PAH-CHD zit. n. (Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 45)

1.3.6 Diagnostik

Die Diagnostik einer PH bei Kindern ist ähnlich zu den Untersuchungen bei Erwachsenen. Als erstes wird eine Anamnese durchgeführt, abhängig vom Alter des Kindes entweder mit dem Kind selbst oder mit einem Erziehungsberechtigten. Im weiteren Verlauf erfolgt die klinische Untersuchung der Patient*innen.

Die Symptome der PH sind dabei unspezifisch und abhängig vom Alter. Bei Säuglingen und Kleinkindern äußern sie sich mit Wachstums- und Entwicklungsstörungen, einer Trinkschwäche sowie Dyspnoe und Tachykardie. Kinder und Jugendliche präsentieren sich häufig mit Belastungsstörungen, verbunden mit Dyspnoe und Synkopen als Zeichen einer Anpassungsstörung des Herzens auf eine gesteigerte körperliche Belastung. Unter anderem finden sich auch häufig Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese. Die körperliche Untersuchung zeigt in der Auskultation einen lauten 2. Herzton mit einer akzentuierten pulmonalen Komponente (Pulmonalklappenschlusston), sowie eine Regurgitation der Trikuspidalklappe, das als systolisches Herzgeräusch hörbar ist. Durch die Hypertrophie des rechten Ventrikels ist auch ein hebender Herzspitzenstoß palpabel. Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien treten Symptome auch in Ruhe auf. Ein pathologisches Herzgeräusch ist dabei nicht zwingend vorhanden. Aufgrund der rechtsventrikulären Belastung kommt es bei Patient*innen mit PH und nicht adäquater Therapie zu peripheren Ödemen, Aszites, Hepatomegalie, Gewichtszunahme, kühle-livide Extremitäten und Zyanose (De Wolf, 2009, pp. 516-517; Humbert, et al., 2022, p. 25; van Loon, et al., 2009, p. 177).

Zur Basisdiagnostik zählen das EKG, Pulsoxymetrie, Echokardiografie und das Thoraxröntgen. Durch diese nicht-invasiven Untersuchungsmethoden kann ein erster Eindruck über die Funktionalität und die Anatomie des Herzens gewonnen werden. Je nach Symptomatik können andere Untersuchungsmodalitäten herangezogen werden, um die PH zu diagnostizieren. Möglichkeiten zur genaueren Evaluierung der Ursache wäre eine Ventilations-Perfusionsszintigrafie (V/Q), eine Laboruntersuchung mit Bestimmung von BNP und NT-proBNP, sowie eventuell eine genetische Untersuchung, ein Kardio/Angio-CT oder auch ein Angio-MRT. Um die Funktionalität (funktionelle Klassifikation der WHO siehe Tabelle 4) genauer bestimmen zu können, kann ein 6-Minuten-Gehtest oder eine Spiroergometrie angewandt werden. Als Goldstandard zur Bestätigung der PH wird eine Rechts-Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die die einzige diagnostische Möglichkeit zur direkten Druckmessung bietet. Bei der Katheterisierung des rechten Herzens wird auch

die Reagibilität der pulmonalen Gefäße auf Vasodilatoren getestet, um eine korrekte Therapie einleiten zu können (Humbert, et al., 2022, pp. 31-35; Mukherjee & Konduri, 2022, pp. 2162-2171).

In Abbildung 5 wird der Diagnostikalgorithmus für Kinder und Jugendliche dargestellt.

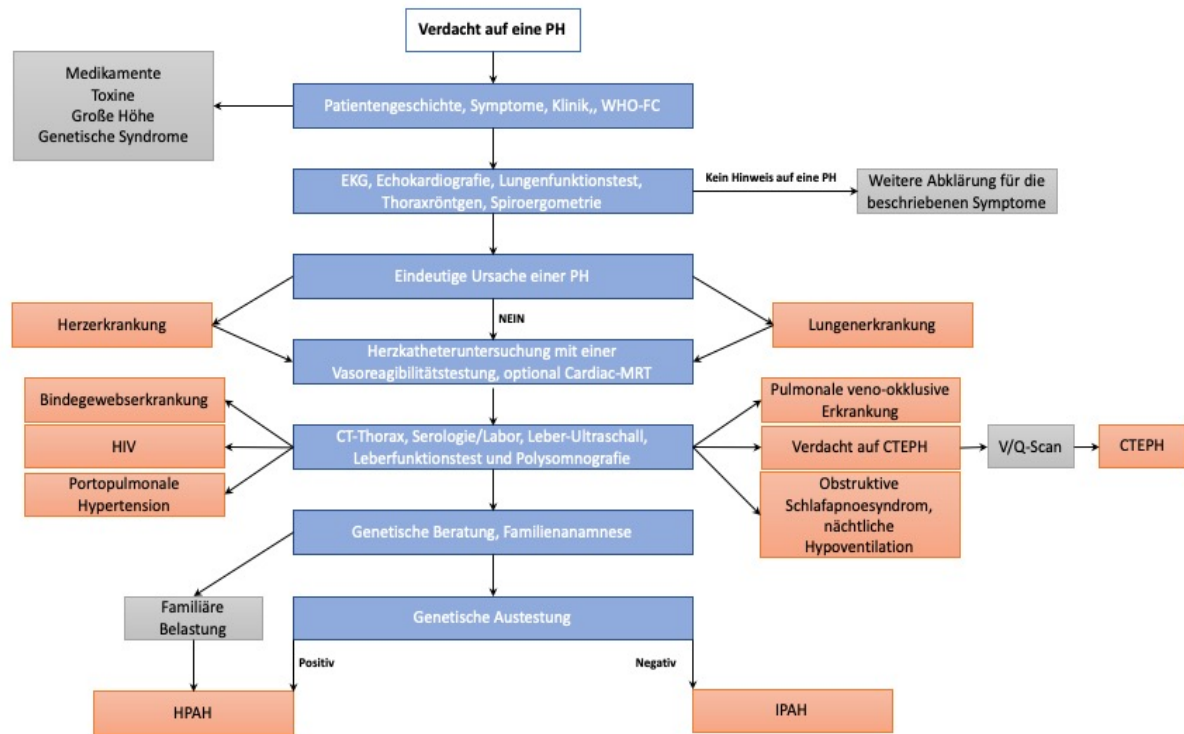


Abbildung 5: Diagnostikalgorithmus der PH zit. n. Hansmann, et al., 2019, p. 884.

Klasse	Beschreibung
WHO-FC I	Patient*innen mit diagnostizierter PH aber ohne Belastungseinschränkungen. Normale körperliche Anstrengung führt zu keiner Müdigkeit, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Prä-Synkopen
WHO-FC II	Patient*innen mit diagnostizierter PH mit leichten Belastungseinschränkungen. Symptomfrei in Ruhe. Normale körperliche Anstrengung führt zu Müdigkeit, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Prä-Synkopen
WHO-FC III	Patient*innen mit diagnostizierter PH mit schweren Belastungseinschränkungen. Symptomfrei in Ruhe. Bereits leichte körperliche Anstrengung führt zu Müdigkeit, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Prä-Synkopen
WHO-FC IV	Patient*innen mit diagnostizierter PH, die keine physische Aktivität symptomfrei ausüben können. Zeichen von Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und Abgeschlagenheit treten bereits bei Ruhe auf. Jede körperliche Anstrengung verstärkt die Symptomatik

*Tabelle 4: Funktionelle WHO-Klassifikation für Patient*innen mit PH zit. n. (Humbert, et al., 2022, p. 39)*

1.3.7 Therapie

Es werden unterschiedliche Therapiemodalitäten für die PH herangezogen. Patient*innen mit diagnostizierter PH sollten dabei immer interdisziplinär betreut werden. Allgemeine Maßnahmen können die Symptomatik positiv beeinflussen. Tätigkeiten wie körperliche Anstrengung, die zu einer Synkope führen können, sollten unterlassen werden. Ein vollständiger Impfstatus ist essenziell, um Infekte vorzubeugen. Eine Sauerstoffgabe ist nur

bei Kindern mit einer Sättigung $<92\%$ indiziert. Die positiven Effekte der Sauerstoffanwendung sollten immer im Verhältnis zu den Nebenwirkungen abgewogen werden. Eine Steigerung des Therapieregimes kann allgemein mit Medikamenten erfolgen (Apitz, et al., 2020, p. 21; Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2171). Die bis dato verwendeten Medikamente wurden nur bei Patient*innen mit $mPAP >25\text{mmHg}$ und $PVR >3\text{WU}$ zugelassen und angewendet. Für die aktualisierte Klassifikation mit einem $mPAP >20\text{mmHg}$ und $PVR >2\text{WU}$ gibt es noch nicht ausreichend Daten, die die Effizienz einer medikamentösen Therapie bei niedrigeren Grenzwerten belegen (Humbert, et al., 2022, p. 43). Aufgrund mangelnder Datenlage sind nur wenige Medikamente für die spezifische PH-Therapie zugelassen.

Unabhängig der Ursache für die PH (siehe in Tabelle 2) können unterschiedliche medikamentöse Angriffspunkte in den pulmonalen Gefäßen therapeutisch beeinflusst werden. Eine Möglichkeit bieten die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Sie blockieren die Endothelin-Rezeptoren A und B selektiv oder nicht-selektiv und führen zu einer Vasodilatation der pulmonalen Gefäße. Zu dieser Klasse werden Bosentan (unselektiv) und Ambrisentan (selektiv auf Endothelin-Rezeptor A) gezählt. Eine weitere Option der medikamentösen Therapie stellen Phosphodiesterase-5-Hemmer dar. Sie hemmen den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) und führen als Second Messenger von NO über diesen Weg zu einer Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbetts. Andere Wirkstoffklassen, darunter Calcium-Kanal-Blocker, Guanylatzyklase-Aktivatoren und Prostazyklinderivate, stehen Off-label für die Therapie zur Verfügung. Je nach Symptomatik und Ursache der PH können auch Antikoagulantien und Diuretika zum Einsatz kommen (Humbert, et al., 2022, p. 46 ff.; Apitz, et al., 2020, p. 24; Hansmann, et al., 2021, p. 451). Als Akuttherapie bei PPHN, PH mit chronischen Herzerkrankungen, postoperativer PH und PH-Krisen kann inhalativ Stickstoffmonoxid (iNO) verabreicht werden. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbetts und einer Entlastung des rechten Herzens (Mukherjee & Konduri, 2022, pp. 2173-2174).

Die PH ist und bleibt eine unheilbare Erkrankung. Trotz besser werdender Therapiemöglichkeiten wird durch unterschiedliche Therapien die Krankheitsprogredienz verlangsamt. Je nach Ursache der PH muss die Therapie fortlaufend reevaluiert und angepasst werden (Humbert, et al., 2022, p. 57).

1.3.7.1 Therapie von IPAH

Für die Therapie der IPAH bei Kindern werden angepasste Algorithmen, wie in Abbildung 6 dargestellt, aus der adulten Therapie für IPAH verwendet. Das Ziel der Therapie ist eine Lebenszeitverlängerung und ein Erhalt des Lebensstandards ohne körperliche Einschränkungen. Zeigen Kinder eine positive Vasoreagibilität bei der Herzkatheteruntersuchung, wird empfohlen, die Therapie mit Calciumkanalblocker (Amlodipin, Nifedipin, Diltiazem) durchzuführen. Da Calciumkanalblocker jedoch einen negativ inotropen Effekt haben, sollten sie erst ab dem 1. Lebensjahr verabreicht werden. Bei Kindern, die eine negative Vasoreagibilität aufweisen, sollte eine Monotherapie mit Bosentan, Ambrisentan oder Sildenafil gestartet werden. Abhängig vom Risikoprofil kann auch eine Kombination mit Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost durchgeführt werden. Kommt es zu keiner Besserung durch die medikamentöse Therapie, sind eine chirurgische Intervention mit einer atrialen Septostomie, einem Pott-Shunt oder einer Lungentransplantation indiziert (Dunbar Ivi, et al., 2013, p. 123; Humbert, et al., 2022, p. 68; Hansmann, 2017, pp. 2561-2562).

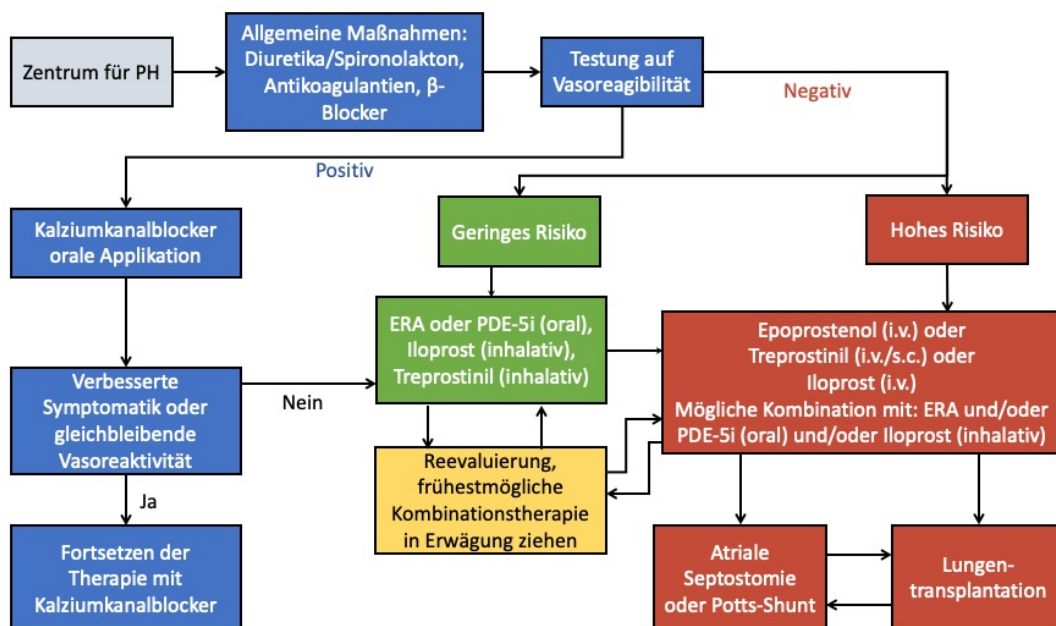


Abbildung 6: Therapiealgorithmus für die IPAH/HPAH. PH = Pulmonale Hypertonie; ERA = Endothelin Rezeptor Antagonist; PDE-5i = Phosphodiesterase-5-Hemmer; s.c. = subkutan; i.v. = intravenös; zit. n. Hansmann, 2017, p. 2561.

1.3.7.2 Therapie von PPHN

Wird bei Neugeborenen eine PPHN diagnostiziert, sollte vorab eine Therapie einer möglicherweise bestehenden Hypothermie, Hypoglykämie, Anämie oder einer Hypovolämie eingeleitet werden. Außerdem sollten regelmäßige Kontrollen des pH-Wertes und Blutdrucks durchgeführt werden. Eine prä- und postduktale Pulsoxymetrie und eine transkutane CO₂-Messung sollten für das weitere Monitoring ebenfalls durchgeführt werden. Bei Bedarf können positiv inotrope Substanzen zu einer Steigerung der Herzleistung verwendet werden, um den systemischen Sauerstofftransport zu gewährleisten. Eine adäquate Oxygenierung des Neugeborenen hat höchste Priorität, um das Risiko für eine Acute Lung Injury (ALI) zu vermeiden. Inhalatives NO (iNO) kann für die Vasodilatation bei Neugeborenen mit PPHN verwendet werden und bewirkt eine Verbesserung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses. Zusätzlich ist die Gabe von iNO auch von diagnostischer Relevanz. Spricht das Neugeborene nämlich nicht auf iNO an, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine nicht ausreichende Rekrutierung der Lungenareale vor. In diesem Fall sollte eine Erhöhung des Post-End-Expiratory-Pressure (PEEP) am Beatmungsgerät in Erwägung gezogen werden. Bei nicht Ansprechen von PPHN-Patient*innen auf iNO besteht die Möglichkeit, Sildenafil i.v. zu verabreichen. Andere Medikamente wie Bosentan, Milrinon und Prostazyklin werden aufgrund ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses kontrovers diskutiert. Die Gabe von Surfactant kann die Oberflächenspannung der Lunge reduzieren und eine schnellere Rekrutierung funktioneller Lungenareale ermöglichen. Bei schweren Fällen von PPHN und einem Versagen der oben genannten Therapie kann die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als lebensrettende Maßnahme beim Neugeborenen eingesetzt werden (Mandell, et al., 2021, pp. 664-666; Mukherjee & Konduri, 2022, p. 2172).

1.3.7.3 Therapie bei BPD-PH

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), assoziiert mit einer pulmonalen Hypertonie, ist eine Komplikation von Frühgeborenen aufgrund einer mangelhaften Entwicklung der Lungen. Klassisch kommt es zu einer alveolären Diffusionsstörung, einem vaskulären Remodeling und einer Rarefizierung der pulmonalen Gefäße. Diese unzureichende Entwicklung der Lungen führt zu einem erhöhten PVR und einer Rechtsherzbelastung. Die PH kann bereits vor der Diagnose der BPD mithilfe der Echokardiografie innerhalb der ersten sieben Lebenstage des Neugeborenen erkannt werden. Liegt ein Verdacht auf eine

BPD-PH vor, ist eine Sauerstoffsättigung $>93\%$ anzustreben. Wurde die Diagnose einer BPD-PH bereits gestellt, ist eine Sauerstoffsättigung $>95\%$ anzustreben. Das Ziel ist, die nicht-invasive respiratorische Unterstützung bestmöglich anzupassen, um eine mechanische Ventilation mit damit einhergehenden Krankheitsprogredienz zu verhindern. Das Ventilations/Perfusions-Verhältnis sollte möglichst konstant gehalten werden, um eine Vasokonstriktion und eine Erhöhung des PVRs zu vermeiden. Bei mechanischer Ventilation ist drauf zu achten, dass kein Air Trapping und keine Azidose verursacht wird. Eine genaue Einstellung der Beatmungsparameter ist daher von oberster Bedeutung (Atemfrequenz: 10-15, Tidalvolumen: 10-12mL/kg KG, PEEP: $<10\text{cmH}_2\text{O}$). Ob eine Diuretika Therapie mit Spironolacton und Hydrochlorothiazid bei Frühgeborenen mit einer Volumsbelastung des rechten Ventrikels sinnvoll ist, ist noch nicht vollständig geklärt (Hansmann, et al., 2021, p. 451; Varhese & Rios, 2019, pp. 145-146).

BPD-PH Patient*innen profitieren von einer medikamentösen Therapie mit Vasodilatoren (Sildenafil und Bosentan), die für die PH-Therapie zugelassen sind. Prostazyklinderivate (PGI_2) werden als Off-Label-Use verwendet. Neue Medikamente, darunter Selexipag, ein selektiver Prostazyklin-Rezeptor, werden bereits untersucht und versprechen in Zukunft eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei BPD-PH. Bei Kindern mit einer BPD und einem großen atrialen oder ventrikulären Links-Rechts-Shunt, der schlecht toleriert wird, sollte unter der Voraussetzung, dass die PH mild ausgeprägt ist, ein Verschluss des Defekts angestrebt werden. Palliative chirurgische Interventionen können bei Kindern mit einem dekompensierten rechten Ventrikel angewandt werden. Es besteht die Möglichkeit unterschiedlicher Anlagen diverser Rechts-Links-Shunts (z.B. Ballon-Atrial-Septostomy, Reverse Potts Shunt), die zu einer Druckentlastung des rechten Herzens führen und die Herzleistung damit wieder steigern. Dieser Eingriff ist vergleichbar mit einer Eisenmenger-Reaktion (Hansmann, et al., 2021, p. 448 ff.; Mukherjee & Konduri, 2022, pp. 2182-2184).

1.3.7.4 Therapie bei PH-CHD

Die Therapie einer pulmonalen Hypertonie mit einer kongenitalen Herzerkrankung (PH-CHD) ist abhängig von der Ausgangssituation. Bei Neugeborenen sollte allgemein eine chirurgische Korrektur innerhalb von 6 Monaten angestrebt werden, um die Druckbelastung auf die Pulmonalgefäße zu reduzieren. Bei Kindern mit einfachen Defekten, wie einem VSD, ASD oder einem PDA mit einer normalen Sauerstoff-Sättigung $>95\%$, einem Missverhältnis zwischen pulmonalen und systemischen Blutfluss und einem Links-Rechts-Shunt, sollte

primär eine operative Versorgung angestrebt werden. Einige renommierte Zentren für die PH-Therapie erwägen eine Operation bei post-trikuspiden Shunts (VSD, PDA) erst nach positivem Ansprechen auf Vasodilatoren und einem PVR < 6 WU sowie einem PVR/SVR-Verhältnis $< 0,3$ (SVR = Systemischer Gefäßwiderstand). Patient*innen, die erst im Erwachsenenalter mit einem bis dato unentdeckten Herzfehler symptomatisch werden, profitieren von einer medikamentösen Vorbehandlung mit spezifischen Therapeutika. Patient*innen mit einer post-kapillären PH, beispielsweise verursacht durch eine Mitralklappenstenose, profitieren von einer chirurgischen Sanierung.

Bei Betroffenen mit komplexeren Herzfehlern, die nach einer durchgeführten Fontan-Operation mehrfach vasoaktive Medikamente erhielten, konnte kein positiver Effekt dieser Therapiekombination gefunden werden. Dabei wurden Medikamente aus verschiedenen Gruppen verwendet, darunter Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmer und Prostazyklinderivate. Der Grundgedanke war, den pulmonalen und vaskulären Gefäßwiderstand, sowie den transpulmonalen Druck zu reduzieren, um die Druckbelastung des systemischen Ventrikels zu verringern (Hansmann, 2017, pp. 2565-2566; Kozlik-Feldmann, et al., 2016, p. 46).

1.4 Transthorakale Echokardiografie (TTE)

Die transthorakale Echokardiografie ist eine nicht invasive Ultraschall-gesteuerte Messung der Herzstruktur und ihrer Funktion. Aufgrund ihrer raschen Verfügbarkeit im Klinikalltag und ihrer Echtzeitdarstellung ist sie ein beliebtes Tool bei der Diagnostik des Herzens (Breitenseher, et al., 2012, p. 315). Durch die enge Lagebeziehung des Herzens zum Brustkorb ist eine hochauflösende Darstellung der Strukturen am Herzen möglich (Anderhuber, et al., 2012, p. 463).

1.4.1 Physikalische Grundlagen

Die Ultraschallwelle wird mithilfe von piezoelektrischen Kristallen am Ultraschallwandler erzeugt und breitet sich im Gewebe als eine longitudinale Welle aus. Ihr Frequenzbereich liegt über dem Bereich der menschlichen Hörschwelle von 20kHz (Breitenseher, et al., 2012, p. 37). Die Schallgeschwindigkeit c_u , mit der sich die Welle ausbreitet, ist von mehreren Faktoren abhängig. Sie ist indirekt proportional zur Dichte ρ_u und der Kompressibilität κ_u des Mediums, in der sich die Welle fortbewegt. Daraus ergibt sich eine typische

Schallgeschwindigkeit von 1500m/s im Weichteilgewebe und 331m/s in Luft (Bachholzer & Banholzer, 2018; Dössel, 2016, p. 240).

$$c_u = \frac{1}{\sqrt{\rho_u \kappa_u}}$$

Die Ultraschallwelle ist eine sinusförmige Welle. Der Quotient von Schallgeschwindigkeit c und der Wellenfrequenz f gibt die Wellenlänge λ an. (Dössel, 2016, p. 242)

$$\begin{array}{ll} \text{Wellenzahl:} & k = \frac{2\pi}{\lambda} \\ \text{Kreisfrequenz:} & \omega = 2\pi f \end{array}$$

$$c = \frac{\omega}{k} = \frac{2\pi f}{\frac{2\pi}{\lambda}} = f \cdot \lambda \rightarrow \lambda = \frac{c}{f}$$

Bei der Ausbreitung von Schall können jedoch eine Vielzahl von Interferenzen auftreten, die die Bildentstehung beeinflussen. Trifft eine Ultraschallwelle auf eine Grenzfläche zweier Medien mit unterschiedlicher Impedanz, wird ein Teil des Schalls an der Grenzfläche reflektiert, während der andere Teil transmittiert wird. Liegt ein großer Impedanz-Unterschied zwischen zwei Medien vor (z.B.: Medium 1: Weichgewebe, Medium 2: Luft), wird der Schall fast vollständig reflektiert und eine grafische Darstellung dahinter liegender Strukturen ist nicht mehr möglich (Dössel, 2016, p. 246). Ein weiteres Phänomen in der Ultraschall-Bildgebung ist das Speckle-Rauschen. Kleine Inhomogenitäten an Oberflächen erzeugen eine Streuung der reflektierten Schallwelle mit unterschiedlichen Laufzeiten. Durch die permanente Änderung der Streuung entsteht ein Bild des Rauschens. Ein Beispiel für das Speckle-Rauschen stellt die eigentlich homogene Struktur der Leber dar. Durch den starken Blutfluss werden Reflexionen und Streuungen der Schallwelle an den Erythrozyten verursacht, das mit dem typischen Speckle-Rauschen optisch dargestellt werden kann (Dössel, 2016, p. 247; Breitensteiner, et al., 2012, p. 39).

Ein weiterer Faktor, der die Ultraschallmessung beeinflusst, ist die Absorption. Tritt die Schallwelle in ein Gewebe ein, wird sie aufgrund der Teilchenbewegung gebremst. Ihre Schallintensität reduziert sich exponentiell mit der Eindringtiefe. Dieser Bremsvorgang erzeugt Wärme und ist abhängig vom Gewebe und der Schallfrequenz. Die Wellenlänge ist somit bestimmend für die Auflösung des Bildes und die Eindringtiefe in das Gewebe. Hohe

Frequenzen ermöglichen eine hohe Auflösung, jedoch eine geringe Eindringtiefe. Niedrige Frequenzen ermöglichen eine geringere Auflösung mit einer größeren Eindringtiefe (Breitenseher, et al., 2012, p. 41; Dössel, 2016, p. 248). Abhängig vom Alter werden unterschiedliche Frequenzen für die echokardiografische Untersuchung verwendet. Bei Frühgeborenen und Säuglingen kommen Frequenzen von 7,5-10 MHz zum Einsatz. Die Bandbreite bei Kleinkindern ist 5-7,5 MHz und bei Jugendlichen werden Frequenzen von 2-3,5 MHz verwendet (Deeg, et al., 2014, p. 357). Betrachtet man den Ultraschall als Strahl, lässt sich eine Brechung nach dem Snelliusschen-Brechungsgesetz nachweisen. Zwischen zwei Medien mit unterschiedlichen Impedanzen, einhergehend mit unterschiedlichen Schallgeschwindigkeiten (c_1 = Schallgeschwindigkeit in Medium 1, c_2 = Schallgeschwindigkeit in Medium 2), tritt die Ultraschallwelle bei einem schräg zur Grenzfläche einfallenden Schall (α_1) nicht gerade als Verlängerung der Schallrichtung hindurch, sondern bricht mit einem gewissen Winkel (α_2) (Dössel, 2016, p. 246).

Brechungsgesetz nach Snellius:
$$\frac{\sin(\alpha_1)}{c_2} = \frac{\sin(\alpha_2)}{c_1}$$

1.4.1.1 Auflösung

Bei der Ultraschallmessung werden zwei Auflösungen unterschieden. Die axiale und die laterale Auflösung. „Die axiale Auflösung gibt an, wann zwei axial (in z-Richtung) hintereinanderliegende Ebenen gerade noch getrennt werden können. Hierzu muss die Schallwelle als möglichst kurzes Wellenpaket eingestrahlt werden“ (Dössel, 2016, p. 252). Eine hohe Frequenz geht somit mit einer hohen axialen Auflösung einher, mit der Voraussetzung, dass der Grenzflächenabstand $d_{ax} > \lambda/2$ ist. Der limitierende Faktor für die axiale Auflösung wird somit von der Bandbreite des Ultraschallgerätes bestimmt (Dössel, 2016, p. 253). Die laterale Auflösung gibt jene Distanz zwischen zwei nebeneinander liegenden Objekten an, die gerade noch getrennt betrachtet werden können. Sie ist abhängig von der Breite und der Frequenz des Ultraschallstrahls. Desto schmaler die Schallkeule ist, desto besser ist die laterale Auflösung. Die Eindringtiefe des Ultraschalls beeinflusst ebenfalls die laterale Auflösung, weshalb in der Ultraschalldiagnostik mit Fokusbereichen gearbeitet wird, um die laterale Auflösung in einem gewissen Bereich optimal einstellen zu können. Die laterale Auflösung ist immer kleiner als die axiale Auflösung (Dössel, 2016, p. 252; Breitenseher, et al., 2012, p. 43).

1.4.1.2 Ultraschall-Messungen: A-Mode

Der A-Mode (= Amplitude-Mode) gibt die Intensität des reflektierten Schalls in z-Richtung entlang der Zeitachse an. Ein Schallimpuls wird dabei in das Gewebe gesendet, der Schallkopf schaltet danach auf Empfangen um und registriert die abgeschwächten zurückgeworfenen Ultraschallsignale entlang der Zeitachse und gibt diese in einem Schallintensitäts-Zeitdiagramm eindimensional an. Die Position der Amplituden geben somit Auskunft über die Tiefe der jeweiligen Grenzfläche, während mithilfe der Amplitude Aussagen über den Impedanzunterschied zweier Grenzflächen und somit über das Echo getroffen werden kann (siehe Abbildung 7) (Dössel, 2016, pp. 256-259).

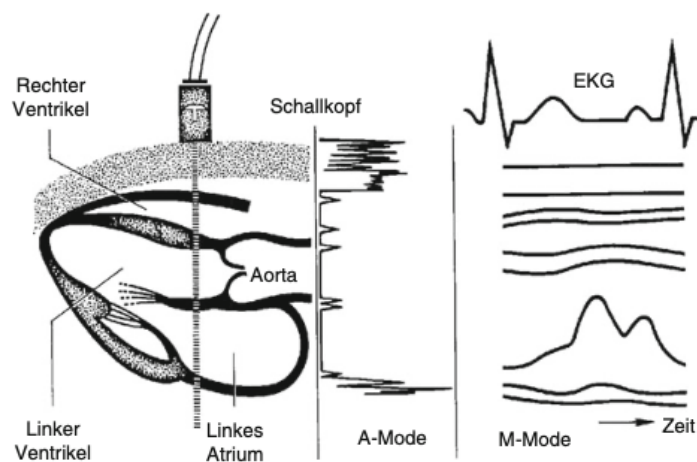


Abbildung 7: A-Mode und M-Mode eines Ultraschallsignals bei der Echokardiografie zit. n. Dössel, 2016, p. 260.

1.4.1.3 Ultraschall-Messungen: M-Mode

Eine weitere eindimensionale Messmethode stellt der M-Mode (= Motion-Mode) dar. Mithilfe des M-Modes werden die Informationen der Tiefe und der Intensität des A-Modes in Grauwerte übersetzt. Diese Grauwertverteilung wird entlang der Zeitachse aufgetragen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit anatomische Strukturen, Distanzen und Flächen entlang der Schallachse zu messen und klinisch zu interpretieren (Dössel, 2016, p. 260; Bachholzer & Banholzer, 2018). Der M-Mode wird im Rahmen der S-TAPSE Messung benötigt, um die Bewegung des Trikuspidalklappen-Anulus zu messen. Ein Beispiel-Bild wird in Abbildung 8 dargestellt.

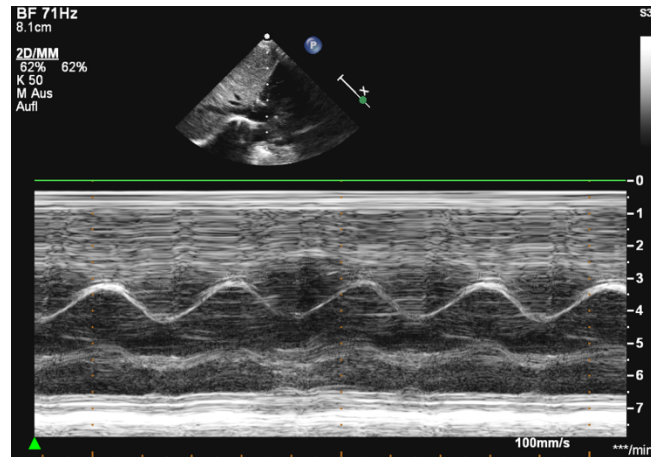


Abbildung 8: Darstellung des B-Modes (oben) und des M-Modes (unten).
(Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)

1.4.1.4 Ultraschall-Messungen: B-Mode

Der B-Mode (= Brightness-Mode) gibt ein zweidimensionales Bild an. Für jedes Echo, das an die Empfängerelektrode zurückgeworfen wird, wird ein Grauwert entlang einer Graustufenskala vergeben. Für ein starkes Echo wird die Farbe Weiß vergeben. Zonen ohne Echo-Detektion, erhalten die Farbe Schwarz. Daraus ergibt sich ein zweidimensionales Schnittbild entlang der Schallausbreitungsachse (Hoskins, et al., 2010).

1.4.1.5 CW- und PW-Doppler

Mit dem Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) werden fortlaufend Ultraschallwellen ausgesendet und empfangen. Damit sind Messungen von beliebig hohen Flussgeschwindigkeiten möglich. Der Nachteil besteht jedoch in der geringen Tiefenselektivität, die aufgrund des permanenten Aussendens von Schallwellen verursacht wird.

Der Pulsed-Waved-Doppler (PW-Doppler) folgt dem Prinzip des Echo-Lots. Anhand einer geschätzten Laufzeit des Signals zwischen Aussendung und Empfang kann auf die geschätzte Entfernung zwischen Sender und Reflektor geschlossen werden. Eine Auswahl des Tiefenbereichs ist möglich, indem ausgesendete Echosignale nur in einem bestimmten Zeitintervall nach Aussendung wieder ausgewertet werden (Leidig & Grunert, 2001). Für die Messung der S-TAPSE wurde der PW-Doppler verwendet.

1.4.2 Transthorakale Schnittbilder

Die echokardiografischen Standardschnitte werden entlang der parasternalen langen (parallel zur anatomischen Herzachse) und kurzen Achse (senkrecht zur anatomischen Herzachse), der suprasternalen langen und kurzen Achse, sowie dem apikalen und subkostalen Vierkammerblick dargestellt (Deeg, et al., 2014, pp. 357-358).

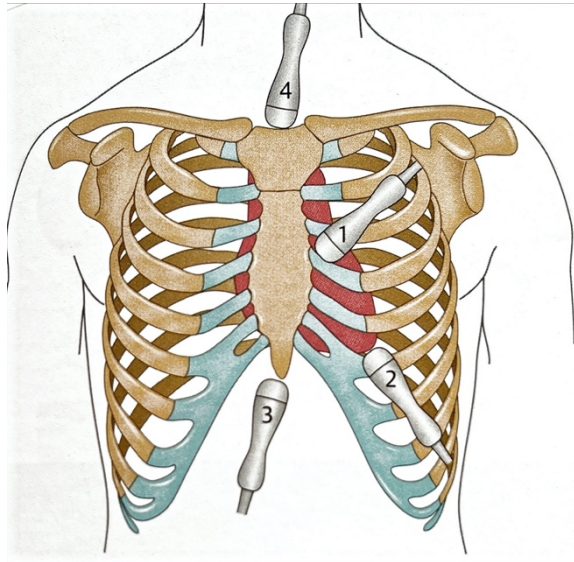


Abbildung 9: In der folgenden Abbildung werden die Schnittebenen schematisch dargestellt. (1) zeigt die parasternalen Schnittebenen, (2) zeigt die apikalen Schnittebenen, (3) zeigt die subkostalen/subxiphoidalen Schnittebenen, (4) zeigt die suprasternale Schnittebene zit. n. Deeg, et al., 2014

1.4.2.1 Parasternale Lange Achse (PLAX)

Diese Schnittebene läuft entlang der anatomischen Herzachse, als eine gedachte Linie von der rechten Schulter bis zur linken Hüfte und kann mit dem Aufsetzen des Schallkopfes zwischen dem 2. und 4. Interkostalraum (ICR) dargestellt werden. Schallkopfnah kann somit der rechte Ventrikel mit seiner Vorderwand abgebildet werden. Dorsal des rechten Ventrikels bildet sich das interventrikuläre Septum mit einem direkten Übergang in die Vorderwand der Aorta ab. Die echoreiche Struktur an der Aortenwurzel stellt die Aortenklappe dar. Am rechten Bildrand erscheint entlang der PLAX der linke Vorhof, der zum linken Ventrikel durch die Mitralklappe abgegrenzt wird. Dabei kann direkt an der Aorten hinterwand die dünne echoreiche Struktur als anteriores Mitralklappensegel und an der Ventrikel hinterwand das ebenfalls echoreiche, aber kleinere posteriore Mitralklappensegel, dargestellt werden. Dorsal des Ansatzes des posterioren

Mitralklappensegels kann eine echoreiche Struktur als ein Koronarsinus imponieren. Noch weiter in der Tiefe kann sich so auch die deszendierende Aorta auffinden lassen. Mithilfe der PLAX können die Mitralklappen- und die Aortenklappenfunktion gut beobachtet werden. Kippt man den Schallkopf in der PLAX leicht nach medial, kommt der rechtsventrikuläre Einflusstrakt und die Trikuspidalklappe zum Vorschein (Deeg, et al., 2014, pp. 359-363).

1.4.2.2 Parasternale kurze Achse (PSAX)

Der Schallkopf wird, wie oben beschrieben, in Position der PLAX zwischen 2. und 4. ICR, entlang der anatomischen Herzachse gebracht und anschließend um 90° im Uhrzeigersinn rotiert. Dadurch gelangt man in die PSAX. Der Schallkopf zeigt somit von der rechten Hüfte zur linken Schulter. Das Herz zeigt sich in dieser Schnittebene im Querschnitt. Einzelne Ebenen können durch ein Kippen des Schallkopfes nach kranial bzw. kaudal dargestellt werden. Klinisch sind dabei vier Schnittebenen relevant. Die erste befindet sich durch den linken Ventrikel auf Höhe der Papillarmuskeln. Die zweite Ebene geht auf Höhe der Mitralklappe ebenfalls durch den linken Ventrikel. Die dritte Schnittebene zeigt den rechtsventrikulären Ausflusstrakt auf Höhe der Aortenwurzel und die vierte Ebene wird durch Koronararterien gelegt. In der PSAX zeigt sich der rechte Ventrikel physiologisch als eine sichelförmige Struktur. Der linke Ventrikel imponiert kreisrund. Eine Ausnahme gibt es bei Neugeborenen. Diese weisen einen ungefähr gleichgroßen rechten, wie linken Ventrikel auf. Richtet man die Schallkeule weit nach kranial aus, kann das vordere (vorne: konvex) und hintere Mitralklappensegel (hinten: konkav) dargestellt werden. In seiner Form erinnert das Öffnen und Schließen der Klappe an ein Fischmaul. Kippt man den Schallkopf immer weiter nach kranial, kommt die Y-förmige Aortenklappe zentral gelegen zum Vorschein. Manchmal kann sie auch nur als V-förmige Aortenklappe dargestellt werden. Man spricht hier vom „Circle and Sausage“. Im Uhrzeigersinn ordnen sich dabei der linke Vorhof, der rechte Vorhof, die Trikuspidalklappe, der rechte Ventrikel, die Pulmonalklappe und der Truncus pulmonalis um die Aorta an. In der PSAX kann mithilfe der farbkodierten Duplexsonografie eine Flussmessung im rechtsventrikulären Einfluss- und Ausflusstrakt durchgeführt werden. Mögliche Wandbewegungsstörungen können entlang dieser Achse ebenfalls diagnostiziert werden (Deeg, et al., 2014, pp. 365-369).

1.4.2.3 Apikaler Vierkammerblick

Eine gedachte Linie wird für diese Ansicht von der linken Schulter durch die rechte Brustwarze gelegt. Der Schallkopf wird dabei zwischen 4. und 5. ICR unterhalb der Mamille aufgesetzt. Die Herzspitze, sowie linker und rechter Ventrikel, werden somit oben im Bild und die Vorhöfe unten abgebildet. Mithilfe dieser Ansicht können alle vier Kammern des Herzens beurteilt werden. In dieser Darstellung imponiert der rechte Ventrikel physiologisch kleiner als der linke Ventrikel, mit Ausnahme bei Neugeborenen. Post partum adaptiert sich das Kind und der rechte Ventrikel verliert an Größe. Die Klappenebene mit anteriorem und septalen Segel der Trikuspidalklappe und das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe können ebenfalls dargestellt werden. Die Trikuspidalklappe ist im Vergleich zur Mitralklappe von ihrer Positionierung immer näher zur Herzspitze anzufinden. Mithilfe der farbkodierten Duplexsonografie können Strömungen im linken und rechten Herzen über die Trikuspidalklappe und Mitralklappe dargestellt werden. Insuffizienzen können so anhand eines Jets mit Flussbeschleunigung entgegen dem eigentlichen Blutfluss erkannt werden (Deeg, et al., 2014, pp. 370-372).

1.4.2.4 Apikaler Fünfkammerblick

Kippt man den Schallkopf vom apikalen Vierkammerblick nach ventral und kranial kann die Aorta mitabgebildet werden. Diese Ansicht wird als apikaler Fünfkammerblick beschrieben (Deeg, et al., 2014, p. 372).

1.4.2.5 Apikaler Zweikammerblick

Ausgehend vom apikalen Vierkammerblick rotierte man den Schallkopf gegen den Uhrzeigersinn, mit einer Ausrichtung des Schallkopfes zur linken Schulter der Patient*innen. Im Bild werden dadurch der links atriale und links ventrikuläre Anteil des Herzens dargestellt. Eine Beurteilung der Kontraktilität von Vorder- und Hinterwand ist somit möglich (Dovile, et al., 2021).

1.4.2.6 Subkostaler Vierkammerblick

Beim subkostalen Vierkammerblick wird der Schallkopf subxiphoidal quer aufgesetzt und nach ventral geschwenkt. Dabei kommen alle vier Herzhöhlen zum Vorschein. Im Vergleich

zum apikalen Vierkammerblick stellt sich das interventrikuläre und interatriale Septum quer dar. Auch die Herzspitze ist seitlich zu finden. Wie auch im apikalen Vierkammerblick ist die Trikuspidalklappe von ihrer Lage näher zur Herzspitze lokalisiert als die Mitralklappe. In dieser Ansicht ist eine Beurteilung des trabekulären Anteils des rechten Ventrikels möglich. Die Trabekel ziehen dabei vom Septum zur freien Hinterwand. Der prominenteste Trabekel wird dabei als Moderatorband bezeichnet (Deeg, et al., 2014, pp. 375-376).

1.4.3 TTE bei der Pulmonalen Hypertonie

Die echokardiografische Untersuchung bei der pulmonalen Hypertonie stellt eine nichtinvasive, leicht zugängliche Messung dar. Eine direkte Messung der Druckverhältnisse im Herzen ist damit jedoch nicht möglich. Es können nur indirekte Zeichen einer Rechtsherzbelastung gemessen werden. Mithilfe von mathematischen Algorithmen erfolgt daraus eine Berechnung der vorherrschenden Druckverhältnisse. Die Rechtsherzbelastung äußert sich im Ultraschallbild mit einer schlecht komprimierbaren und überfüllten Vena cava inferior. Weitere Auffälligkeiten können eine Dilatation des rechten Ventrikels und Vorhofs sein. Bei Fortschreiten der Erkrankung kann es zu einem Abflachen des interventrikulären Septums bis hin zu einem Vorwölben in den linken Ventrikel kommen. Die linksventrikuläre Funktion bleibt häufig normal erhalten (Rosenzweig, et al., 2009). Anhand mehrerer Messungen mittels PW- und CW-Doppler können Flussgeschwindigkeiten, Gewebewebungen und Verhältnisberechnungen weitere indirekte Zeichen für eine PH liefern. Um die rechtsventrikulären Verhältnisse abschätzen zu können, wird der rechtsfokussierte Vierkammerblick verwendet. Dabei wird der Schallkopf wie beim apikalen Vierkammerblick aufgesetzt und so weit rotiert, bis der größte Durchmesser des rechten Ventrikels ersichtlich wird. Wichtig ist dabei auch, dass Herzspitze und Basis mitabgebildet werden. Erst dann ist eine Messung sinnvoll. (Koestenberger, et al., 2016). Im Folgenden Abschnitt werden diese Ultraschallmessungen für die PH näher beschrieben.

Mithilfe des CW-Dopplers kann eine Geschwindigkeitsmessung des Jets des Trikuspidalklappen-Rückflusses (TR-Jet) durchgeführt werden, um den sPAP abzuschätzen. Dafür wird die Bernoulli Gleichung wie folgt vereinfacht dargestellt $sPAP \approx 4 \times TRV^2$. Unter TRV versteht man die Tricuspid Regurgitation Velocity, mit der eine Schätzung des Drucks möglich ist (Koestenberger, et al., 2016).

Der mPAP wird bestimmt, indem die maximale PRV (Pulmonal Regurgiation Velocity) mit dem mittleren RAP (Right Atrial Pressure) addiert werden. Der RAP kann über die Füllung und Kompressibilität der Vena cava inf. abgeschätzt werden (D'Alto, et al., 2018; Koestenberger, et al., 2016).

Der dPAP kann durch die Messung der minimalen enddiastolischen PRV + mittlerer RAP berechnet werden.

Folgende indirekte Messungen können bei einer PH angewandt werden:

- mPAP und dPAP mit dem CW-Doppler über den pulmonalen Rückstrom (PR-Jet)
- PAAT
- TAPSE
- rechtsventrikulären Fractional Area Change
- rechtsventrikuläre Strain
- Verhältnis von Systole zu Diastole im rechten Ventrikel mithilfe des TR-Jets
- Gewebsdopplergeschwindigkeiten
- RV/LV Durchmesser Verhältnis
- linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
- Vergrößerung des rechten Vorhofs und Ventrikels

Diese Messungen ermöglichen eine Verlaufskontrolle bei Patient*innen mit bereits bekannter pulmonaler Hypertonie. Bei Patient*innen mit Verdacht auf Erstmanifestation einer PH geben die oben angeführten Messmethoden einen ersten Hinweis auf eine Pathologie. Folglich wäre eine weiterführende Diagnostik indiziert (Koestenberger, et al., 2016; Humbert, et al., 2022).

Nicht nur Messungen, die in direkter Beziehung zur pulmonalen Hypertonie stehen, werden mit der TTE durchgeführt. Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung müssen auch differentialdiagnostisch andere Ursachen, wie Klappenvitien, Vorhofseptumdefekte oder auch eine Pulmonalarterienstenose, ausgeschlossen werden (D'Alto, et al., 2018).

Die eigentliche Diagnose der PH wird laut ESC/ERC Guidelines 2022 mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt. Aufgrund der Invasivität und dem häufigen Transport der Betroffenen in spezialisierte Zentren ist sie mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden. Auch andere Untersuchungsmodalitäten, wie der 6-Minuten-Gehtest

oder die Spiroergometrie, können erst ab einem gewissen Alter und nur unter einer guten Mitarbeit des Kindes durchgeführt werden. Weitere bildgebende Verfahren, darunter das Cardiac-MR und das Angio-CT, sind durchaus eine sinnvolle Ergänzung, um mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen und die genauen anatomischen Verhältnisse darstellen zu können. Bei Kindern ist ihr Einsatz jedoch häufig mit einer Sedierung und beim CT zusätzlich mit einer hohen Strahlenbelastung verbunden (Humbert, et al., 2022).

Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) beschreibt die longitudinale Auslenkung des lateralen Anteils des Anulus tricuspidalis in Richtung Herzspitze zwischen dem End-Diastolischen und End-Systolischen Bereich in Zentimeter. Die Messung wird dabei mit dem apikalen Vierkammerblick im M-Mode durchgeführt (Aloi, et al., 2016, p. 178).

Die Gewebsdoppler-Geschwindigkeit S' des lateralen Anteils des Anulus tricuspidalis wird mithilfe des PW-Dopplers durchgeführt. Dabei wird die größte Geschwindigkeit in cm/s des Anulus gemessen. Die Ausrichtung des Schallkopfes sollte dabei parallel zur Bewegung der Trikuspidalklappe verlaufen, um die Geschwindigkeit exakt detektieren zu können. Durch den Gewebedoppler S' wird somit eine additive Beurteilung der Bewegung des rechten Ventrikels möglich (Rudski, et al., 2010, p. 702).

Pulmonary Artery Acceleration Time (PAAT) wird in Millisekunden als das Intervall zwischen dem Einsetzen des systolisch pulmonalen Blutflusses und dem maximalen Blutfluss gemessen. Dadurch ist eine Schätzung des rechtsventrikulären Drucks und des sPAP möglich. Die Messung erfolgt dabei entlang der parasternalen kurzen Achse (Yared, et al., 2011, p. 688).

2 Material und Methoden

Mithilfe der retrospektiven Studie sollen Vergleichswerte bei einem gesunden Patient*innenkollektiv für die S-TAPSE ermittelt werden. Die dabei ermittelten Daten werden mit einer Patient*innengruppe mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie verglichen. Das Ethikvotum für die retrospektive Datenanalyse wurde anhand der ethischen Vorgaben und Richtlinien der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Die Patient*innendaten wurden anonymisiert. Eine Zuordnung der Messergebnisse zu konkreten Patient*innen konnte von der auszuwertenden Person somit nicht mehr erfolgen.

2.1 Patient*innenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Studie werden Neonaten, Säuglinge, Kinder und Jugendliche untersucht. Dabei werden 302 gesunde Kinder und 24 Kinder mit PH untersucht. Aufgrund fehlender Daten werden 3 Proband*innen aus der statistischen Auswertung aus dem gesunden Patient*innenkollektiv ausgeschlossen. In der gesamten Population sind 167 Probanden und 156 Probandinnen miteingeschlossen. Das Alter der Studienpopulation reicht von 0 Tagen bis zum 17. Lebensjahr, das Körpergewicht von 700g bis 107kg, die berechnete Körperoberfläche (KOF), berechnet mit der Haycock-Formel, reicht von 0,1m² bis 2,3m². Aufgrund der kleinsten Überschätzung der KÖF wird die Haycock-Formel zur Berechnung herangezogen (Sigurdsson & Lindberg, 2020, pp. 1842-1843). In das gesunde Patient*innenkollektiv werden nur Proband*innen eingeschlossen, bei denen die klinische Untersuchung keine Auffälligkeiten zeigt. Als gesunde Einschlusskriterien für die Analyse der S-TAPSE Vergleichswerte werden Proband*innen mit einer echokardiografisch normalen kardiovaskulären Anatomie und Funktion, sowie Proband*innen mit einer normalen kardiovaskulären Anatomie und Funktion, die zusätzlich ein PFO unter 2mm Durchmesser und einen unauffälligen Links-Rechts-Shunt aufweisen, zugelassen. Patient*innen mit einem PFO <2mm werden ebenfalls in die gesunde Patient*innenpopulation miteingeschlossen, da ein PFO dieser Größe nur mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit für den rechten Ventrikel hämodynamisch wirksam wird. Patient*innen mit einer kongenitalen Herzerkrankung, darunter die Pulmonalstenose, einer erworbenen Herzerkrankung, Thorax- und Wirbelsäulendeformitäten und Chromosomen Anomalien werden aus der Studie ausgeschlossen. Die S-TAPSE Messung im PW-Doppler weist im Normalfall einen glatten bogenförmigen Verlauf auf. Bei Patient*innen mit einem offenen

Ductus arteriosus kommt es jedoch zu Veränderung des PW-Doppler Profils. Es zeigen sich Einkerbungen in der Kurve, was durch eine Erhöhung des PVR zu erklären ist. Patient*innen mit einer Einkerbung im PW-Doppler Profil bei der S-TAPSE Messung werden deshalb aus der gesunden Kohorte ebenfalls ausgeschlossen (Koestenberger, et al., 2017).

Bei Kindern aus der gesunden Kohorte wurden eine normale LVEF, eine normale aufs Alter angepasste rechtsventrikuläre systolische Funktion und eine altersentsprechende PAAT gemessen.

	Gesunde Patient*innengruppe	PH-Gruppe
Anzahl	299	24
Männlich/Weiblich	152 (50,8%) / 147 (49,2%)	15 (62,5%) / 9 (37,5%)
Alter (y)	3,9 (0 – 17)	4,6 (2 – 15)
Gewicht (kg)	16,4 (0,7 – 107)	18,9 (1 – 72)
Körperoberfläche (m²) nach Haycock	0,6 (0,1 – 2,3)	0,7 (0,1 – 1,8)
Größe (cm)	90,5 (32 – 193)	97,2 (36 – 170)

*Tabelle 5: Demografische Eigenschaften der gesunden Patient*innenpopulation und der Gruppe mit pulmonaler Hypertonie*

Die Studienpopulation mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie besteht aus 24 Kindern. Davon sind 15 männliche und 9 weibliche Kinder in der Gruppe vorhanden. Das mittlere Alter bei der Untersuchung der PH-Kinder beträgt 4,6 Jahre mit einem mittleren Gewicht von 18,9kg. Die Größe der untersuchten Kinder mit pulmonaler Hypertonie reicht von 36cm bis 170cm. Unter den Kindern mit pulmonaler Hypertonie befinden sich Patient*innen mit PAH-CHD, davon 2 Kinder mit PH-BPD. Bei den Kindern mit PAH-CHD wurden Herzfehler, darunter ein VSD und ein isolierter ASD, chirurgisch im Durchschnittsalter von 5 Monaten verschlossen. Keines der Kinder entwickelte ein Eisenmenger-Syndrom. Da die Messungen bereits vor der Adaption der Grenzwerte (Tabelle 1) erhoben wurden, wird für die Diagnose der PH die alte Klassifikation mit einem mPAP >25mmHg, einem PAWP <15mmHg und einem PVR >3WU herangezogen.

2.2 Messmethode

Die Daten wurden von Fachärzt*innen der Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Graz erhoben. Dafür wurde ein Echokardiografiegerät des Typs Philips Epiq 5C (Andover, Mass, USA) mit einem Ultraschallkopf von 5-1, 8-3 und 12-4 MHz, abhängig vom Patient*innenalter, Größe und Gewicht, verwendet. Die Bilder wurden digital mit Intellispace Cardiovascular (Philips Medical Systems, The Netherlands) ausgewertet. Der Schallkopf wurde für die Messung subkostal aufgesetzt, um den subkostalen Vierkammerblick darzustellen. Aus dieser Position wurde der Schallkopf im Uhrzeigersinn gedreht. Folglich ließen sich der rechte Ventrikel und das rechte Atrium, der Anulus tricuspidalis und die Vena cava inf. darstellen. Anschließend wurde der Cursor auf den lateralen Anteil des Anulus tricuspidalis ausgerichtet, um eine lineare Messung vom Diastolen- zum Systolen-Ende (Tricuspid-Annular-Kick) im M-Mode für die S-TAPSE durchzuführen. Die Evaluation der S-TAPSE wird in Abbildung 3 dargestellt. Messungen, darunter die TAPSE, PAAT und S', wurden apikal durchgeführt.

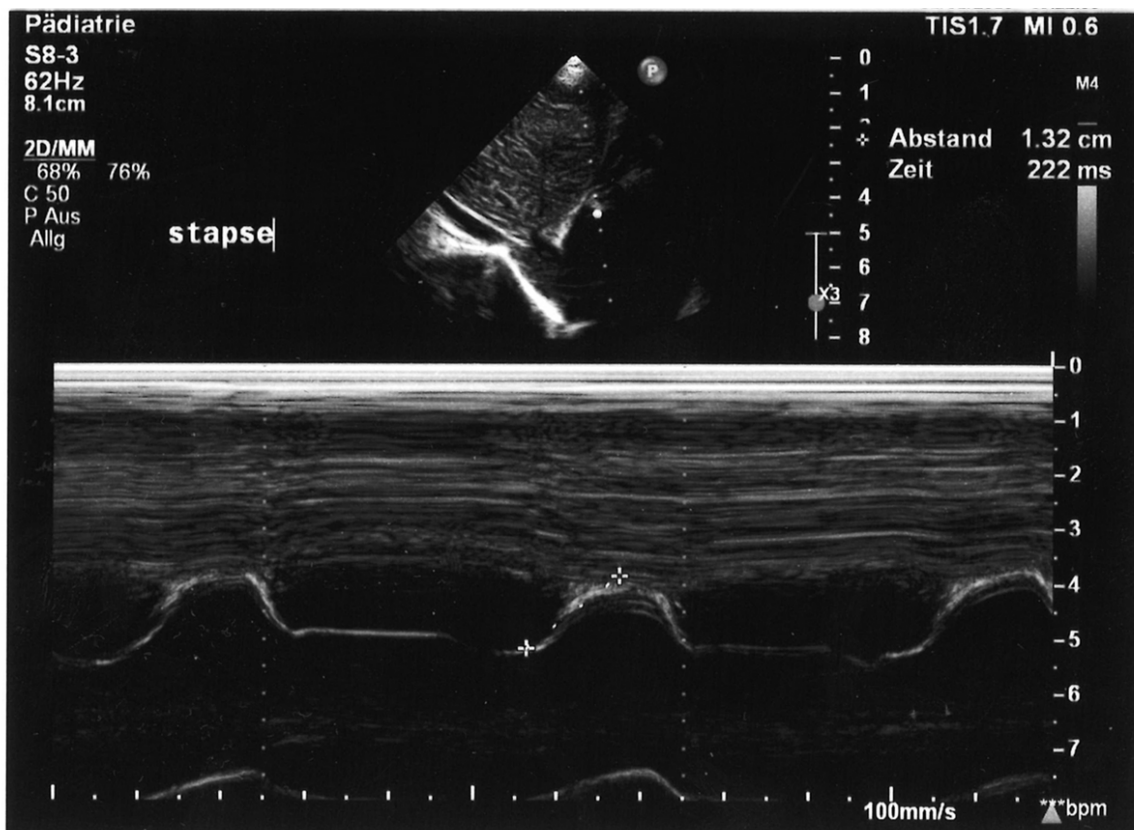


Abbildung 10: Echokardiografische Darstellung der S-TAPSE unter Verwendung des M-Modus im subxiphoidalen Schnitt. Die S-TAPSE beträgt dabei 1,32cm. (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Köstenberger)

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0[®]. Die Verwaltung der Daten wurde mit Microsoft Excel Version 16.66.1[®] durchgeführt. Eine Berechnung der S-TAPSE Mittelwerte, der Standardabweichung sowie des 95%-Konfidenzintervalls wurde für Mädchen und Buben des gesunden und an der PH erkrankten Gruppe durchgeführt. Es wurde für die Proband*innen des gesunden Patient*innenkollektivs eine Korrelation zwischen der S-TAPSE und der Körperoberfläche, sowie dem Alter bestimmt. Weiters wurde auch eine Korrelation zwischen den TAPSE-Werten, den PAAT-Werten, S', sowie dem Alter zu den S-TAPSE Werten für das gesamte gesunde Patient*innenkollektiv berechnet. Mithilfe eines Regressionsmodells wurde für die gesunden Proband*innen die Verteilung der S-TAPSE Messdaten zur Körperoberfläche grafisch dargestellt.

Die S-TAPSE Werte der kranken und der gesunden Population wurden miteinander verglichen. Dafür wurden die Stichproben mit einem Q-Q Diagramm grafisch auf eine Normalverteilung untersucht. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die beiden Gruppen auf einen signifikanten Unterschied der S-TAPSE Werte untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 S-TAPSE Normwerte der gesunden Patient*innenpopulation

Basierend auf den S-TAPSE Messungen wurde für das gesunde Patient*innenkollektiv der Mittelwert berechnet, woraus sich eine mittlere S-TAPSE von $1,22\text{cm} \pm 0,49\text{cm}$ unabhängig des Alters ergab. In der Vergleichsgruppe wurden außerdem ein Minimum von $0,35\text{cm}$ und ein Maximum von $2,50\text{cm}$ gemessen. Aufgrund der großen Standardabweichung, die durch das Wachstum bedingt ist, wurden die S-TAPSE Messungen nach Altersgruppen gegliedert in Tabelle 6 aufgelistet.

Alter	Anzahl	S-TAPSE Mittelwert in cm	Standardabweichung in cm
0-12 Monate	141	0,83	0,31
1-3 Jahre	17	1,40	0,25
4-6 Jahre	65	1,50	0,31
7-9 Jahre	31	1,59	0,32
10-12 Jahre	18	1,60	0,41
13-15 Jahre	18	1,77	0,32
16-18 Jahre	9	1,77	0,26

Tabelle 6: Altersgruppen abhängige S-TAPSE Werte der gesunden Vergleichsgruppe

Aufgrund einer fehlenden Normalverteilung der S-TAPSE Werte und der Körperoberfläche wurde für die weitere Beurteilung der Korrelation der Spearman-Koeffizient herangezogen. Die S-TAPSE zeigte eine signifikante positive Korrelation nach Spearman mit der Körperoberfläche ($\rho=0,839$; $p<0,001$) und dem Alter ($\rho=0,826$; $p<0,001$) bei gesunden männlichen Probanden. Auch bei gesunden weiblichen Probandinnen bestand eine signifikante positive Korrelation mit der Körperoberfläche ($\rho=0,810$; $p<0,001$) und dem Alter ($\rho=0,807$; $p<0,001$). Basierend auf den Streudiagrammen in Abbildung 11 und Abbildung 12, ließ sich eine nicht-lineare Abhängigkeit zwischen der Körperoberfläche und der S-TAPSE bei beiden Geschlechtern erahnen.

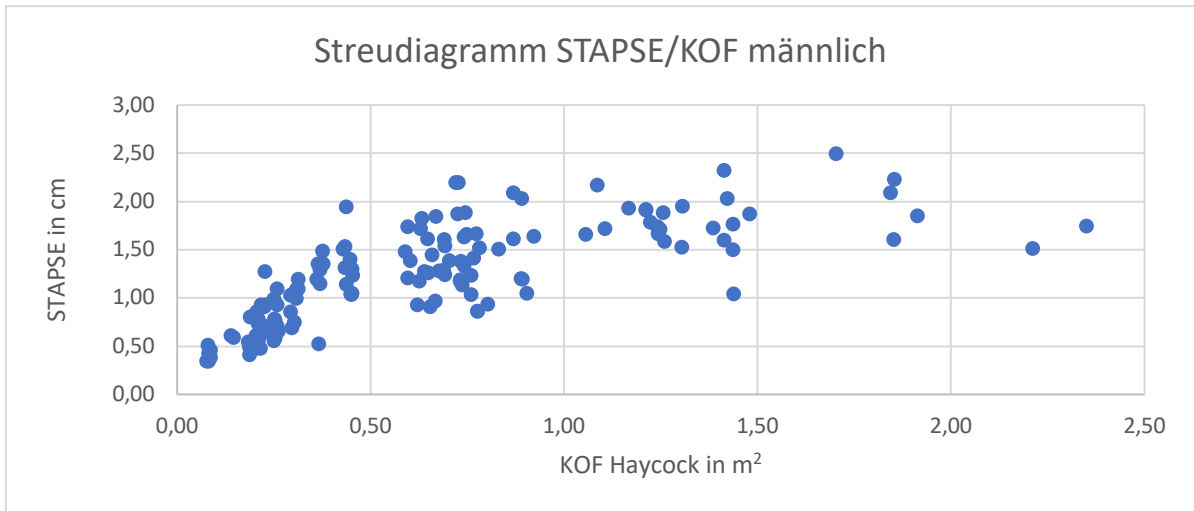


Abbildung 11: Streudiagramm S-TAPSE in Abhängigkeit zur Körperoberfläche des gesunden männlichen Patientenkollektivs.

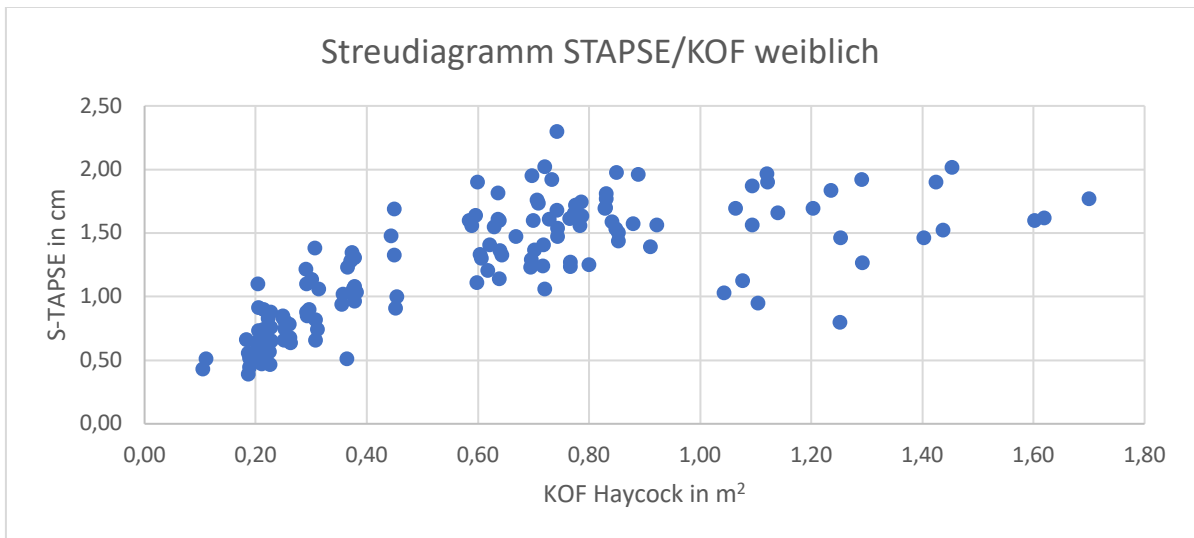


Abbildung 12: Streudiagramm S-TAPSE in Abhängigkeit zur Körperoberfläche des gesunden weiblichen Patientinnenkollektivs.

Aufgrund der ähnlichen Verteilung dieser beiden Gruppen (Abbildung 11 und Abbildung 12) wurde die S-TAPSE auf einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Probanden und Probandinnen geprüft. Da bei beiden untersuchten Gruppen keine Normalverteilung vorlag, wurde für die Auswertung der Mann-Whintey-U-Test herangezogen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der S-TAPSE Werte zwischen den gesunden männlichen und gesunden weiblichen Kindern ($\rho=0,809$; $p<0,05$).

Folglich wurde die Parameterschätzung für die gesamte gesunde, geschlechtsunspezifische Population durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikantes kubisches Verhalten der Messdaten der gesunden Patient*innenpopulation mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,707$ ($\rho<0,001$; $p<0,05$). Daraus ergab sich eine Kurvenfunktion mit folgender Konstitution:

$$f(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d$$

Durch diese angenäherte Kurvenfunktion an die gemessenen Werte, kann die S-TAPSE über die Körperoberfläche abgeschätzt werden. Nachfolgend wurde dafür die Annäherung der Variablen an die erwartete Verteilung der Werte der gesunden Gruppe in Tabelle 7 und Abbildung 13 dargestellt.

Gleichung	Modellübersicht					Parameterschätzungen			
	R-Quadrat	F	df1	df2	Sig.	Konstante d	a	b	c
Kubisch	0,707	236,713	3	295	<0,001	0,124	3,242	-2,174	0,480

Tabelle 7: Modellzusammenfassung der Parameterschätzung für S-TAPSE als abhängige und KOF-Haycock als unabhängige Variable bei der gesunden Gruppe

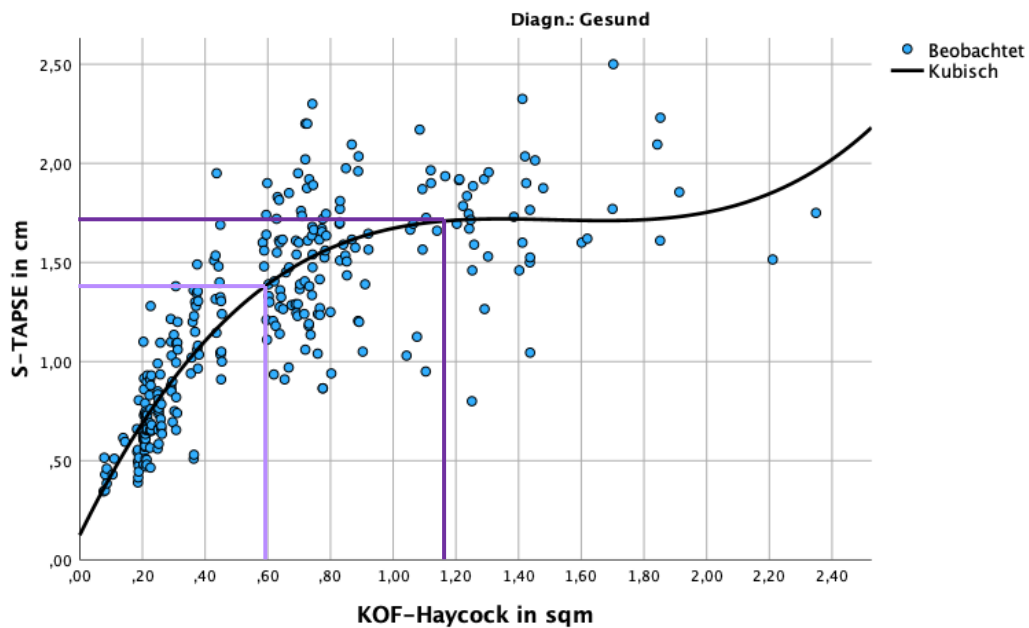


Abbildung 13: Verteilungsfunktion der S-TAPSE Werte in Abhängigkeit der Körperoberfläche nach Haycock bei der gesunden Vergleichsgruppe

Anhand von Perzentilen ist eine Schätzung des Kindesalters über die Körperoberfläche möglich. Eine Körperoberfläche von 0,6m² entspricht in der untersuchten Patient*innenpopulation einem Kind zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr (in Abbildung 13 fliederfarbene Markierung) und einer damit einhergehenden S-TAPSE von ca. 1,4cm. Eine Körperoberfläche von 1,15m² entspricht etwa der eines 10-jährigen Kindes (in Abbildung

13 violette Markierung) und einer damit einhergehenden S-TAPSE von 1,75cm. Die altersabhängige S-TAPSE kann somit in Abbildung 13 abgeschätzt werden.

Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation der S-TAPSE Werte, sowohl in der gesunden, als auch in der PH-Gruppe mit den gemessenen TAPSE Werten (Gesund: $\rho=0.994$, $p<0.001$, PH: $\rho=0.880$, $p<0.001$), den PAAT Werten (Gesund: $\rho=0.699$, $p<0.001$, PH: $\rho=0.450$, $p<0.001$) und den S' Werten (Gesund: $\rho=0.768$, $p<0.001$, PH: $\rho=0.747$, $p<0.001$). Hierfür wurde aufgrund einer fehlenden Normalverteilung der Spearman-Korrelationskoeffizient für die Auswertung herangezogen.

Das Verhältnis von S-TAPSE zu TAPSE wurde auch statistisch mit folgender Berechnung untersucht:

$$rel [\%] = \frac{S - TAPSE [cm]}{TAPSE [cm]} \cdot 100$$

S-TAPSE/TAPSE			
Gesund	N	Gültig	299
		Fehlend	3
		Mittelwert	0,71
		Std.-Abweichung	0,11
		Varianz	0,01

Tabelle 8: Verhältnis von S-TAPSE zu TAPSE

Dabei zeigte sich, dass die S-TAPSE $71\% \pm 11\%$ der TAPSE ist (Tabelle 8). Ein Abschätzen der TAPSE bzw. S-TAPSE ist somit über den jeweils anderen Wert, aufgrund der relativen Abhängigkeit, möglich.

3.2 Vergleich der S-TAPSE von gesunden und erkrankten Kindern (PH)

Die S-TAPSE wurde zwischen der gesunden Population und der PH-Gruppe verglichen. Die S-TAPSE bei der erkrankten Gruppe mit PH wies einen Mittelwert von $0,9\text{cm} \pm 0,37\text{cm}$ (siehe Tabelle 9) auf. Dabei zeigte sich bereits ein deutlicher Unterschied zur S-TAPSE der Vergleichspopulation. Eine Normalverteilung konnte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests (Gesund: $\rho<0,001$; PH: $\rho=0,013$; $p<0,05$) und des Kolmogorov-Smirnov-Tests (Gesund: $\rho<0,001$; PH: $\rho=0,003$; $p<0,05$) sowohl in der gesunden, als auch in der PH Gruppe nicht

nachgewiesen werden. Auch im Q-Q Diagramm, das die empirisch generierten Daten grafisch mit Werten einer idealen Normalverteilung in Relation stellt, zeigte sich sowohl in der gesunden, als auch der kranken Population keine annehmbare Normalverteilung der S-TAPSE. Für die weitere Berechnung wurde deshalb der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser zeigte einen signifikanten Unterschied der S-TAPSE zwischen der gesunden und kranken Gruppe ($\rho=0,003$; $p<0,05$) bei einer Effektstärke von $r=0,167$. In Abbildung 14 wird das Boxplot-Diagramm der S-TAPSE mit einem altersunabhängigen Mittelwert der gesunden Gruppe von $1,22\text{cm} \pm 0,49\text{cm}$, sowie einem altersunabhängigen Mittelwert der PH-Gruppe von $0,90\text{cm} \pm 0,37\text{cm}$ dargestellt. Die Resultate der statistischen Berechnungen der S-TAPSE sind in Tabelle 10 und Tabelle 9 visualisiert.

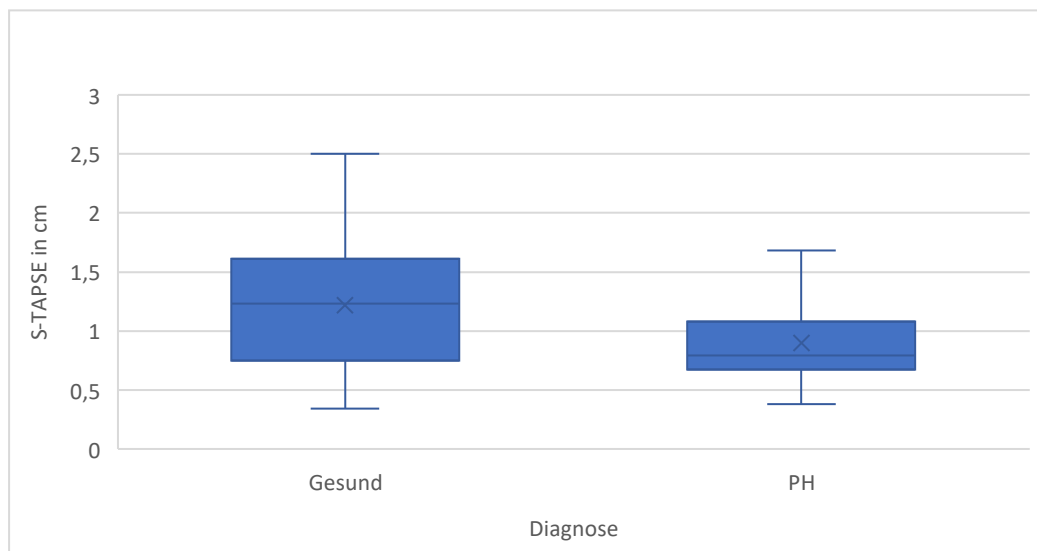


Abbildung 14: Boxplot der S-TAPSE im Vergleich der gesunden und an PH erkrankten Gruppe

S-TAPSE: Gesunde Gruppe

N	Gültig	299
	Fehlend	3
Mittelwert		1,22cm
Median		1,23cm
Modus		0,66cm
Std.-Abweichung		0,49cm
Varianz		0,24cm ²
Spannweite		2,16cm
Minimum		0,35cm
Maximum		2,50cm
Perzentile	25	0,75cm
	50	1,23cm
	75	1,61cm

Tabelle 10: Deskriptive Statistik S-TAPSE [cm] der gesunden Vergleichsgruppe

S-TAPSE: PH-Gruppe

N	Gültig	24
	Fehlend	0
Mittelwert		0,90cm
Median		0,80cm
Modus		0,38cm
Std.-Abweichung		0,37cm
Varianz		0,13cm ²
Spannweite		1,30cm
Minimum		0,38cm
Maximum		1,68cm
Perzentile	25	0,67cm
	50	0,80cm
	75	1,08cm

Tabelle 9: Deskriptive Statistik S-TAPSE [cm] der PH-Gruppe

4 Diskussion

Aufgrund postoperativer oder intensivmedizinisch eingebrachter Drainagen, Verbände oder Elektroden am Thorax, ist eine apikale Messung der TAPSE oft schwierig. Mithilfe der subxiphoidalen Messung (S-TAPSE) soll eine Erweiterung zur TAPSE Messung im diagnostischen intensivmedizinischen Setting ermöglicht werden. In der Literatur wird dem lateralen Anteil des Anulus tricuspidalis die größte axiale Bewegung, unabhängig der Herzfrequenz, zugeschrieben. Die bestmögliche Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion kann somit anhand dieser Auslenkung durchgeführt werden (Arce, et al., 2002, pp. 910-913).

Die S-TAPSE nimmt, wie in Tabelle 6 und Abbildung 13 dargestellt, mit dem Alter und der Körperoberfläche in einem nicht linearen Zusammenhang zu. Dabei zeigt sich eine große Steigung bis ins Kleinkindalter (5-6 Jahre) bei einer KOF von ca. $0,7\text{m}^2$. Die S-TAPSE nimmt somit Werte von $0,35\text{cm}$ bei Neonaten und bis $2,50\text{cm}$ in Adoleszenten an (siehe Tabelle 10). Die Zunahme der S-TAPSE Werte abhängig vom Alter und der Körperoberfläche stagniert im Jugendalter. Für eine genauere Interpolation der Daten wären hierfür mehr Messdaten im Jugendalter nötig. In der durchgeführten Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der S-TAPSE zwischen gesunden Mädchen und Buben ($\rho=0,809$; $p<0,05$). Mehrere Studien beschreiben eine Reduktion der TAPSE im Sinne einer reduzierten axialen Bewegung des Trikuspidalanulus mit reduzierter rechtsventrikulärer Funktion und dem damit einhergehenden Schweregrad der Rechtsherzbelastung (Koestenberger M, 2009, p. 717; Hoette, et al., 2018, pp. 162-163).

Die einfache Messung der S-TAPSE ermöglicht somit eine schnelle Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion. Die S-TAPSE der alters- und geschlechtsunabhängigen PH-Gruppe (Mittelwert: $0,90\text{cm} \pm 0,37\text{cm}$) und die der gesunden alters- und geschlechtsunabhängigen Population (Mittelwert: $1,22\text{cm} \pm 0,49\text{cm}$), wiesen einen signifikanten Unterschied ($\rho=0,003$; $p<0,05$) auf. Die Beurteilung eines indirekten PH-Zeichens im Sinne einer Rechtsherzbelastung ist somit durch die S-TAPSE Messung möglich.

Durch den Vergleich der empirisch ermittelten S-TAPSE Messungen mit den TAPSE Messungen der gesunden Patient*innenpopulation konnte ein Verhältnis von $71\% \pm 11\%$

zwischen der S-TAPSE und der TAPSE festgestellt werden. Die S-TAPSE kann klinisch somit über eine Berechnung von $TAPSE \cdot 0,7$ abgeschätzt werden. Diese Annäherung stimmt mit bereits bekannten Studiendaten zur S-TAPSE Schätzung von Kurath-Koller, et al. (2019, p. 904) überein.

Nach den neuen Kriterien der 6. WSPH 2018 für die Diagnose der PH ist auch anzunehmen, dass es in Zukunft zu einem Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der PH kommen wird. Der mögliche Grund für diese Entwicklung besteht in der Herabsetzung des mPAP-Grenzwertes für die PH auf 20mmHg und dem damit einhergehenden Ausschluss der bis dato existierenden Grauzone im Bereich von 21-24mmHg.

4.1 Limitationen

Nach der neuen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, der 6. WSPH (in Tabelle 1 dargestellt), würde eine Diagnose der PH mit höherer Sensitivität erfolgen, da es zu einem Wegfall des bis dato bestehenden Graubereichs kommt.

Durch die Abhängigkeit der S-TAPSE vom Alter, der Körperoberfläche und der Körpergröße, wäre eine größere Stichprobe nötig, um eine adäquatere Schätzung der S-TAPSE Normwerte von der Körperoberfläche und dem Alter ableiten zu können.

Aufgrund der geringen Teststärke des Mann-Whitney-U-Tests im Vergleich der S-TAPSE der gesunden Population mit der S-TAPSE der PH-Gruppe ist ein aussagekräftiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen, trotz eines signifikanten Ergebnisses, nicht eindeutig möglich. Für statistisch verlässlichere Resultate wären in diesem Zusammenhang Gruppen mit annähernd gleicher Größe zu bevorzugen. Spezifische Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen zwischen der gesunden und der kranken Population wurden in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht. Für altersgruppenspezifische Unterschiede und die Bestimmung des Schweregrads der pulmonalen Hypertonie mithilfe der S-TAPSE Messung sind somit weitere Untersuchungen nötig.

Literaturverzeichnis

- Aloi, E. et al., 2016. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *International Journal of Cardiology*, Band 225, pp. 177-183.
- Anderhuber, F., Pera, F. & Streicher, J., 2012. Waldeyer-Anatomie des Menschen 19. Auflage. In: s.l.:De Gruyter, pp. 453-497.
- Apitz, C. et al., 2020. *www.dgpk.org*. [Online]
Available at:
https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_PulmonaleHypertonie_final190420.pdf
[Zugriff am 09 2022].
- Arce, O. X. et al., 2002. Longitudinal motion of the atrioventricular annuli in children: reference values, growth related changes, and effects of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Soc Echocardiogr*, 15(9), pp. 906-916.
- Bachholzer, J. & Banholzer, P., 2018. *BASICS Sonografie*. 3. Auflage Hrsg. München: Elsevier.
- Behrends, J. C. et al., 2016. Duale Reihe. In: *Physiologie*. Stuttgart: Thieme, pp. 81-114.
- Breitenseher, M., Pokieser, P. & Lechner, G., 2012. Lehrbuch der radiologisch klinischen Diagnostik. In: Horn: University Publisher 3.0, pp. 37-316.
- Dössel, O., 2016. Bildgebende Verfahren in der Medizin. In: Karlsruhe: Springer Verlag, pp. 239-284.
- D'Alto, M. et al., 2018. Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, Issue 263, pp. 177-183.
- De Wolf, D., 2009. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *European Journal of Pediatrics*, Issue 168, pp. 515-522.
- Deeg, K. H., Hofmann, V. & Hoyer, P. F., 2014. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. 4 Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Dovile, D., Simeliunas, E. & Salis, C., 2021. *Transthorakale Echokardiografie (TTE)*. [Online]
Available at: <https://sop.klifairs.ch/sop/monitoring/transthorakale-echokardiographie-tte/>
[Zugriff am 09 04 2023].
- Dunbar Ivy, D. et al., 2013. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), pp. 117-126.
- Galié, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L. & et al., 2016. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, Issue 37, pp. 67-119.
- Hafferl, A. & Thiel, W., 1969. Lehrbuch der topographischen Anatomie. In: Graz: Springer Verlag Berlin, pp. 353-381.
- Hansmann, G., 2017. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 96(20), pp. 2551-2569.

- Hansmann, G. et al., 2019. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(9), pp. 879-901.
- Hansmann, G. et al., 2021. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*, Issue 89, pp. 446-455.
- Hoette, S. et al., 2018. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Springer Nature*, Band 196, pp. 157-164.
- Hoskins, P., Martin, K. & Abigail, T., 2010. Diagnostic Ultrasound: Physics and Equipment, Second Edition. *Cambridge University Press*, 06, pp. 1-10.
- Humbert, M., Kovacs, G., HoePer, M. M. & et al., 2022. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, Issue 00, pp. 1-114.
- Kasper, D. L. et al., 2005. Harrisons. In: M. Dietel, N. Suttorp & M. Zeitz, Hrsg. *Innere Medizin Band 1*. s.l.:ABW Wissenschaftsverlag, pp. 1504-1508.
- 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. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(6), pp. 715-719.
- Koestenberger, M. et al., 2016. Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulmonary Circulation*, 6(1), pp. 15-29.
- Koestenberger, M. et al., 2017. Normal Reference Values and z Scores of the Pulmonary Artery Acceleration Time in Children and Its Importance for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10(1), pp. 1-12.
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S. & Olschewski, H., 2009. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 26 03, pp. 888-894.
- Kozlik-Feldmann, R. et al., 2016. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. 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*, Issue 102, pp. 42-48.
- Kurath-Koller, S. et al., 2019. Normal Pediatric Values of the Subcostal Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (S-TAPSE) and Its Value in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, Band 35, pp. 899-906.
- Leidig, E. & Grunert, D., 2001. *Pädiatrische Ultraschalldiagnostik und Duplex-Sonographie: Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis*. 9. EL Hrsg. s.l.:Ecomed.
- Li, L. et al., 2017. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulmonary Circulation*, 7(1), pp. 126-136.

- Mandell, E., Kinsella, J. P. & Abman, S. H., 2021. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonology*, 56(3), pp. 579-686.
- Maruyama, K. et al., 1991. Chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats and increased elastolytic activity. *The Journal of Physiology*, 261(6), pp. 1716-1726.
- McGoon, M. D. et al., 2013. Pulmonary Arterial Hypertension Epidemiology and Registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 24 12, pp. 51-59.
- Mukherjee, D. & Konduri, G. G., 2022. Pediatric Pulmonary Hypertension: Definitions, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Comprehensive Physiology*, 11(3), pp. 2135-2190.
- Prins, K. W. & Thenappan, T., 2016. WHO Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiology Clinics*, Issue 34, pp. 363-374.
- Rosenzweig, E., Feinstein, J. & Ivy, D., 2009. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. *Progress in Pediatric Cardiology*, 27(1), pp. 4-11.
- Rudski, L. G. et al., 2010. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, Band 23, pp. 685-713.
- Schulze, S., 2010. BASICS Embryologie. In: Hamburg: Elsevier Urban & Fischer, pp. 38-39.
- Sigurdsson, T. S. & Lindberg, L., 2020. Six commonly used empirical body surface area formulas disagreed in young children undergoing corrective heart surgery. *Acta Paediatrica*, 109(9), pp. 1838-1846.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A., 2003. Taschenatlas der Physiologie. In: Stuttgart: Thieme, pp. 186-221.
- Simonneau, G. et al., 2019. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 24 01, pp. 1-13.
- Standring, S., 2016. Gray's Anatomy. In: *The Anatomical Basis of Clinical Practice*. London: Elsevier, pp. 908-924.
- van Loon, R. L. E. et al., 2009. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *The Journal of Pediatrics*, 155(2), pp. 176-182.
- Varghese, N. & Rios, D., 2019. Pulmonary Hypertension Associated with Bronchopulmonary Dysplasia: A Review. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 32(4), pp. 139-174.
- Yared, K. et al., 2011. PULMONARY HEMODYNAMICS Pulmonary Artery Acceleration Time Provides an Accurate Estimate of Systolic Pulmonary Arterial Pressure during Transthoracic Echocardiography. *Clinical Investigation Pulmonary Hemodynamics*, 24(6), pp. 687-692.