

**Pulmonale Hypertonie bei Kindern  
mit angeborenem Herzfehler:  
Initiale Mortalität und langfristige Morbidität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Saskia Steingaß geb. Schnitzler  
aus Düren

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Armin Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 30. Oktober 2012

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde, Abteilung für Kinderkardiologie,  
Universitätskinderklinik, Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Was wir wissen, ist ein Tropfen, was wir nicht wissen - ein Ozean.

Isaac Newton

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
1.1 Allgemeines und Definition.....	12
1.2 Pulmonale Zirkulation.....	13
1.2.1 Physiologische pulmonale Zirkulation .....	13
1.2.2 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei kongenitalem Links-Rechts-Shunt.....	16
1.3 Epidemiologie.....	23
1.4 Krankheitsverlauf .....	25
1.5 Zielsetzung und Fragestellung .....	28
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
2.1 Studienkollektiv .....	29
2.2 Retrospektiver Teil .....	29
2.2.1 Datenerhebung bei Diagnosestellung .....	29
2.2.2 Untersuchungsparameter .....	30
2.3 Nachbeobachtungsstudie.....	39
2.3.1 Datenerhebung bei Nachuntersuchung.....	39
2.3.2 Ablauf der Nachuntersuchungen und Untersuchungsparameter	40
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	48
2.4.1 Einschlusskriterien .....	48
2.4.1.1 Für den retrospektiven Teil .....	48
2.4.1.2 Für die Nachbeobachtungsstudie .....	48
2.4.2 Ausschlusskriterien .....	48
2.4.2.1 Für den retrospektiven Teil .....	48
2.4.2.2 Für die Nachbeobachtungsstudie .....	49

2.5	Abbruchkriterien .....	50
2.6	Statistik .....	50
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
3.1	Retrospektive Analyse .....	51
3.1.1	Geschlecht .....	51
3.1.2	Metrische Daten .....	51
3.1.3	Häufigkeitsverteilung der vorliegenden Herzfehler .....	52
3.1.4	Klinische Untersuchung.....	53
3.1.5	EKG-Auswertung.....	54
3.1.6	Echokardiografie-Auswertung .....	55
3.1.7	Oxymetrie und Hämodynamik .....	57
3.1.8	NYHA-Stadium .....	61
3.1.9	Auswertung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen.....	61
3.1.10	Laborwerte .....	62
3.1.11	Therapie .....	62
3.1.11.1	Medikamentöse Therapie .....	62
3.1.11.2	Operationen .....	63
3.1.11.2.1	Palliativer Ansatz.....	63
3.1.11.2.2	Kurativer Ansatz.....	63
3.1.12	Todesalter und –zeitpunkt .....	64
3.2	Analyse der Nachbeobachtungsstudie .....	64
3.2.1	Klinische Nachuntersuchung.....	66
3.2.2	EKG-Auswertung.....	66
3.2.3	Echokardiografie-Auswertung .....	67
3.2.3.1	Morphologie .....	67
3.2.3.2	Dimensionen und Messwerte .....	68

3.2.3.3 Doppleruntersuchung.....	72
3.2.3.4 Blutdruckmessung .....	74
3.2.4 Laborwerte .....	76
3.2.5 NYHA-Stadium .....	76
3.2.6 6-Minuten-Gehtest und transkutane Sauerstoffsättigung .....	77
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>79</b>
4.1 Symptome .....	79
4.1.1 Pulmonale Symptomatik.....	79
4.1.2 Zyanose und Eisenmenger-Syndrom .....	79
4.1.3 Gewichts- und Längenentwicklung.....	80
4.1.4 Synkope und Müdigkeit .....	80
4.1.5 Schmerzen .....	80
4.1.6 Folgen der Rechtsherzinsuffizienz .....	81
4.2 Diagnostik .....	81
4.2.1 Echokardiografie .....	81
4.2.2 Elektrokardiografie .....	82
4.2.3 Messung der Sauerstoffsättigung.....	82
4.2.4 Röntgenaufnahme des Thorax.....	83
4.2.5 Herzkatheteruntersuchung und Angiografie .....	83
4.2.6 Laborwerte .....	84
4.2.7 6-Minuten-Gehtest.....	84
4.3 Therapie.....	85
4.3.1 NO-Therapie.....	86
4.3.2 Medikamentöse Therapie .....	86
4.3.2.1 Supportive medikamentöse Therapie .....	86
4.3.2.2 Gezielte PH-Therapie.....	87

4.3.3	Medikamentöse Therapie unseres Patientenkollektivs.....	90
4.3.4	Interventionelle und chirurgische Therapie.....	90
4.4	Prognose und Perspektiven .....	92
4.4.1	Prognose.....	92
4.4.2	Perspektiven.....	93
4.5	Schlussfolgerungen.....	95
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>123</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>124</b>



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>APAH</b>	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
<b>APC</b>	Aktiviertes Protein C
<b>aPTT</b>	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>ASD</b>	Atrialer Septumdefekt
<b>ATF3</b>	Activating transcription factor-3
<b>AVSD</b>	Atrioventrikulärer Septumdefekt = AV-Kanal
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>BMPR<sub>2</sub></b>	Bone morphogenetic protein type 2 receptor gene
<b>BNP</b>	Brain natriuretic peptide
<b>BPD</b>	Bronchopulmonale Dysplasie
<b>BSA</b>	Body surface area (Körperoberfläche)
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>cGMP</b>	Cyclo-Guanosinmonophosphat
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxid
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>CTR</b>	Cardiothoracic ratio
<b>EDRF</b>	Endothelium derived relaxing factor, heute NO siehe dort
<b>EGR-1</b>	Early growth response factor-1
<b>EKG</b>	Elektrokardiografie
<b>EMAH</b>	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
<b>eNOS</b>	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
<b>ES</b>	Eisenmenger Syndrom
<b>ET-1</b>	Endothelin-1
<b>FPAH</b>	Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie
<b>FS</b>	Fractional shortening
<b>GUCH</b>	Grown-up congenital heart disease (Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, s.a. EMAH)
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus

<b>HKU</b>	Herzkatheteruntersuchung
<b>HTQ</b>	Herz-Thorax-Quotient
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>INR</b>	Internatinal Normalized Ratio
<b>IPAH</b>	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
<b>Lp(a)</b>	Lipoprotein(a), Proteinkomplex aus den Proteinen Apo(a) und ApoB-100
<b>LVedD</b>	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<b>LVesD</b>	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
<b>LV-EI</b>	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
<b>mPAP</b>	Mean pulmonary artery pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck)
<b>MPI</b>	Myocardial performance index = Tei-Index
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>N</b>	Number (Anzahl)
<b>NADPH</b>	Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat
<b>NIBP</b>	Non-invasive blood pressure = indirekte Blutdruck-Messung
<b>NO</b>	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid), früher EDRF siehe dort
<b>NOS</b>	Stickstoffmonoxid-Synthase
<b>NU</b>	Nachuntersuchung
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>p.a.</b>	Posterior-anteriorer Strahlengang (beim Röntgen)
<b>PA</b>	Pulmonalarterie
<b>PAP</b>	Pulmonalarterieller Blutdruck
<b>PAPdia</b>	Diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck
<b>PAPmean</b>	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
<b>PAPsys</b>	Systolischer pulmonalarterieller Blutdruck
<b>Pc</b>	Capillary pressure (Druck in den Lungenkapillaren)
<b>PCWP</b>	Pulmonary capillary wedge pressure
<b>PDA</b>	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
<b>PDV</b>	Persistierender Ductus venosus

<b>PDGF</b>	Platelet derived growth factor
<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostazyklin
<b>PH</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>PI</b>	Pulmonalinsuffizienz
<b>PPH</b>	Primäre pulmonale Hypertonie
<b>PVR</b>	Pulmonary vascular resistance (Lungengefäßwiderstand)
<b>PVRI</b>	Pulmonary vascular resistance index
<b>RVDed</b>	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<b>RVDes</b>	Rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser
<b>RVFAC</b>	Rechtsventrikuläre fractional area change
<b>RVOT</b>	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
<b>SAP</b>	Systemarterieller Druck
<b>SEM</b>	Standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwerts)
<b>SO<sub>2</sub></b>	Sauerstoff-Sättigung
<b>SPH</b>	Sekundäre pulmonale Hypertonie (veraltet)
<b>SPSS</b>	Statistical Package For The Social Sciences
<b>SvO<sub>2</sub></b>	Gemischt-venöse Sauerstoff-Sättigung
<b>TGF-β</b>	Transforming growth factor β
<b>TI</b>	Trikuspidalinsuffizienz
<b>tPA-I</b>	Tissue plasminogen activator-I
<b>VCI</b>	Vena cava inferior
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VSD</b>	Ventrikulärer Septumdefekt
<b>WHO</b>	World Health Organistaion
<b>6-MWT</b>	Six-minutes-walking-test (Sechs-Minuten-Gehstrecke)

## 1 Einleitung

### 1.1 Allgemeines und Definition

Den ersten Fall einer PH beschrieb der deutsche Internist Ernst von Romberg 1891 (Hoepfer, 2010). Er berichtete von einem Patienten, bei dessen Autopsie eine Verdickung der Pulmonalarterie beobachtet wurde ohne weitere Auffälligkeiten an Herz oder Lunge.

Das Auftreten der Symptome einer PH ist häufig unspezifisch und von anderen kardio-pulmonalen Erkrankungen oft schwer zu differenzieren (Budev et al., 2003).

Die pulmonale Hypertonie ist durch eine pulmonalarterielle Druck- bzw. Widerstandserhöhung gekennzeichnet. Pietra et al. (1989) definierten die Pulmonale Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen durch einen pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) unter Ruhebedingungen in Seehöhe  $\geq 20$  mmHg (alternativ: systolischer pulmonalarterieller Druck  $\geq 35$  mmHg), in Hochlage  $\geq 25$  mmHg und/oder während körperlicher Belastung  $\geq 30$  mmHg bei einem normalen pulmonalarteriellen Verschlussdruck von  $< 15$  mmHg.

Diese Definition wurde später mehrfach modifiziert, zuletzt im Rahmen der 4. Weltkonferenz zur PH in Dana Point (Kalifornien, USA) im Jahr 2008. Danach ergibt eine invasive Messung des pulmonalarteriellen Drucks (PAPmean) im Normalfall einen Mittelwert von  $13,9 \pm 3,3$  mmHg. Da nach Addition von zwei Standardabweichungen zu diesem Mittelwert die obere Normgrenze somit bei 20,5 mmHg liegt, spricht man bei Werten  $> 20,5$  mmHg bereits von einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung. Druckwerte von 21-24 mmHg werden als „Borderline PH“ angesehen. Ein PAPmean  $\geq 25$  mmHg ist als manifeste PH definiert (Rosenkranz, 2008). Der PAPmean hat die Maßeinheit mmHg und lässt sich wie folgt berechnen:

$$PAP_{mean} = PAP_{dia} + 1/3 (PAP_{sys} - PAP_{dia})$$

Alle oben angegebenen Werte entsprechen einer Messung in körperlicher Ruhe. In der aktuellen Dana-Point-Klassifikation entfällt die Definition der PH über einen PAPmean  $> 30$  mmHg unter körperlicher Belastung. Weiterhin werden nun der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), der normwertig  $< 15$  mmHg liegt, sowie der PVR bei der Definition berücksichtigt, der mit  $> 3$  Wood-Einheiten $\cdot m^2$  als pathologisch gilt.

Insbesondere beim Vorliegen von Shuntvitien ist nicht nur der aktuell gemessene pulmonalarterielle Druck, sondern vielmehr der pulmonalvaskuläre Widerstand relevant. Wird der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) von  $\geq 3$  Wood-Einheiten $\cdot m^2$  oder 240

$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  überschritten, liegt eine Erhöhung des Lungengefäßwiderstands vor (Lock et al., 1992; Nathan und Shlobin, 2008; Schulze-Neick I, 2005).

Im Vergleich dazu beträgt der physiologische Widerstand im Systemkreislauf ( $R_s$ ) ca.  $1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  oder  $15 \text{ Wood-Einheiten}\cdot\text{m}^2$ . Das Widerstandsverhältnis von Pulmonal- zu Systemkreislauf ( $R_p/R_s$ ) beträgt  $< 0,23$  (Krovetz et al., 1967).

Durch einen hämodynamisch relevanten Links-Rechts-Shunt kann sich bei progredientem Verlauf auf dem Boden einer permanenten Volumen- und Druckbelastung des Lungengefäßbettes eine pulmonale Widerstandserhöhung entwickeln. Daraus kann letztlich bei stetiger Progredienz eine Shuntumkehr, die sogenannte Eisenmenger-Reaktion, resultieren (Dinh Xuan et al., 1990; Hopkins, 1995). Die chronisch erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast führt im Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Hypertrophie des rechten Ventrikels und schließlich zum Rechtsherzversagen.

Durch den zunehmenden Funktionsverlust des rechten Ventrikels sinkt der pulmonal-venöse Rückfluss in den linken Vorhof und Ventrikel, so dass eine globale Herzinsuffizienz resultieren kann.

Die Datenlage zum Outcome von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Shuntvitien und initial bestehender pulmonaler Hypertonie ist bezüglich Leistungsfähigkeit, Morbidität und Lebensqualität sehr begrenzt. Die sogenannten Grown-ups with congenital heart disease (GUCH) sind eine seit ca. 50 Jahren ständig wachsende und neue Generation von Patienten, auf deren Bedürfnisse es einzugehen gilt (Borghi et al., 2007).

## **1.2 Pulmonale Zirkulation**

### **1.2.1 Physiologische pulmonale Zirkulation**

Unter physiologischen Bedingungen ist das pulmonalarterielle Gefäßbett eine Niedrigdruck-, Niedrigwiderstands- und Hochflussstrombahn. Um auch unter Belastungsbedingungen eine ausreichende Zirkulation der Lungenstrombahn durch den rechten Ventrikel gewährleisten zu können, gibt es eine Reihe von pulmonalen Anpassungsvorgängen, die im folgenden beschrieben werden.

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der Lungenzirkulation gegenüber den Strombahnen anderer Organe des menschlichen Körpers stellt das von Blutflussveränderungen nahezu unbeeinflussbare relativ konstante Druckniveau dar. Wenn sich das

HZV beispielsweise aufgrund körperlicher Belastung verdreifacht, ist lediglich ein pulmonalarterieller Druckanstieg auf 16-20 mmHg zu erwarten. Blanco et al. (2007) fanden Normwerte des PAPm um 15mmHg. Der PAPm in der gesunden Lungenstrombahn lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

$$PAP_{mittel} (mmHg) = 10 + 0,6 \cdot HZV$$

Die pulmonale Vasoregulation beruht zum einen auf der Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus dem Gefäßendothel wie NO und dem Arachidonsäuremetabolit Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>), die eine aktive Vasodilatation bewirken (Olschewski et al., 1996). NO ist eine chemische Verbindung aus den Elementen Stickstoff und Sauerstoff und wird unter Verbrauch von NADPH durch NO-Synthasen (NOS) aus der Aminosäure L-Arginin und Sauerstoff hergestellt. Die Isoform der NOS, die eNOS, ist in den Endothelzellen lokalisiert. NO bewirkt durch Erhöhung des cGMP-Spiegels indirekt die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation und damit zu einer Absenkung der Nachlast des Herzens und des Blutdrucks führt.

Zum anderen besteht die Möglichkeit einer autoregulatorischen lokalen Vasokonstriktion zugunsten der suffizienten Perfusion anderer Lungenabschnitte bei einem Abfall des alveolären Sauerstoffpartialdrucks von <70 mmHg (Barer et al., 1970). Auch dieser sogenannte Euler-Liljestrand-Mechanismus unterscheidet die Lungenstrombahn grundsätzlich von der Perfusion anderer Organe, bei denen eine kompensatorische Vasodilatation lokaler Gefäße Ausdruck einer Minderperfusion mit pH-Abfall und Verringerung des Sauerstoffpartialdrucks ist (Euler und Liljestrand, 1946). Eine Rekrutierung zuvor geschlossener Stromkapillaren verhindert ebenso einen starken arteriellen Druckanstieg im kleinen Kreislauf bei Zunahme der pulmonalen Blutzirkulation wie die starke Dehnbarkeit der Pulmonalarterien. West (1987a) beschreibt den pulmonalvaskulären Regulationsmechanismus der passiven Umverteilung des Blutes in der Lungenstrombahn, der auch eine Erklärung für das konstante Druckniveau darstellt.

Um die pulmonale Zirkulation beurteilen zu können, bedarf es der Kenntnis einiger physikalischer Größen. Der PVR verhält sich nahezu analog dem Ohmschen Gesetz, das den Druck (P) in einem bestimmten Gefäßabschnitt durch die Größen Gefäßwiderstand (R) und Durchblutungsfluss (Q) beschreibt.

$$P = R \cdot Q$$

Der PVR lässt sich wie folgt berechnen:

$$PVR = (PAP - P_c) : HZV$$

Die Formel beschreibt den pulmonalvaskulären Widerstand als Druckgradienten zwischen der A. pulmonalis und den Lungenkapillaren dividiert durch das Herzzeitvolumen.

Wenn man diese Formel nach dem pulmonalarteriellen Druck auflöst, erhält man folgende Formel, die zeigt, dass der PAP wiederum abhängig sowohl vom pulmonalvaskulären Widerstand als auch vom HZV ist. Dazu wird der Druck in den Lungenkapillaren addiert.

$$PAP = PVR \cdot HZV + P_c$$

Wenn der PVR also bei zunehmenden HZV gesenkt wird, lässt sich ein Anstieg des PAP vermeiden. Dieses Phänomen des sogenannten Starling-Widerstands wird bei der oben angeführten Formel des Ohmschen Widerstandes nicht mitberücksichtigt und bedarf einer gesonderten Erläuterung. Um dieses Prinzip erklären zu können, entwarf West (1995) ein Model, wobei er das pulmonale Gefäßsystem des (stehenden) Menschen in vier sogenannte West-Zonen einteilte, wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Die erste Zone (West-Zone I) ist physiologisch nicht vorhanden, da hier der alveoläre Druck den pulmonalarteriellen übersteigt, so dass es zu keiner Blutzirkulation kommen kann und diese Zone somit einen Teil der alveolären Totraumzirkulation darstellt.

In der West-Zone II übersteigt der alveoläre Druck den pulmonalvenösen. Der Blutfluss wird hier durch den Druckgradienten zwischen Alveolen und Pulmonalarterien bestimmt. Dies wird als „Wasserfallprinzip“ oder Starling-Resistor-Verhalten bezeichnet.

Auch in den West-Zonen III und IV liegt ein Druckgradient zwischen Pulmonalarterie und -vene vor. Die Druckdifferenz wird durch den Blutfluss bestimmt.

Kommt es nun zusätzlich zu der Freisetzung von physiologischen Vasodilatoren zur Distension (druckpassiver Dehnung) bereits perfundierter Gefäße in den West-Zonen III und IV sowie zum Recruitment nicht durchbluteter Bereiche vorwiegend der West-Zonen I und II, lässt sich das oben angeführte Phänomen der Druckkonstanz bei zunehmender Lungendurchblutung erklären.

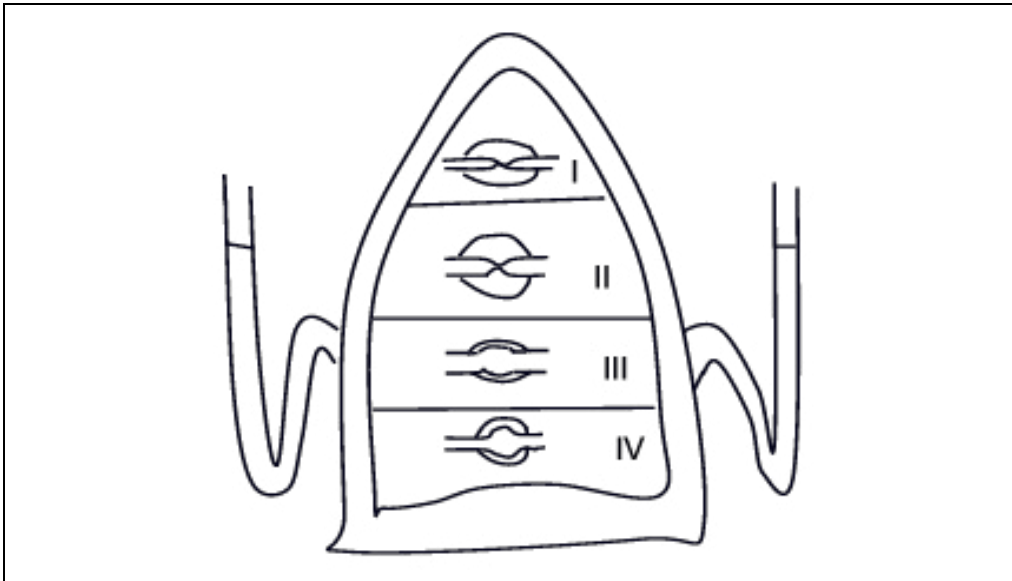


Abb. 1: Schematische Darstellung der West-Zonen I-IV am stehenden Menschen (angelehnt an Leuchte, 2001)

### 1.2.2 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei kongenitalem Links-Rechts-Shunt

Bezogen auf das oben angeführte Ohmsche Gesetz kann sowohl eine Steigerung des pulmonalen Blutflusses ( $Q_p$ ) als auch eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands ( $R_p$ ) eine PH mit Druckerhöhung in den Pulmonalarterien ( $P_p$ ) bewirken.

Bei gesunden Neugeborenen beginnt der initial noch erhöhte pulmonalvaskuläre Widerstand auf Normwerte abzusinken, um eine ausreichende Lungenperfusion zu ermöglichen. Zu diesem Zeitpunkt gewinnt der Shunt durch die Ausbildung eines Druckgradienten zwischen dem systemischen Hochdruck- und dem pulmonalen Niederdrucksystem an hämodynamischer Relevanz und das Blut zirkuliert über den Shunt von links nach rechts. Der linke Ventrikel, dessen Pumpleistung um die des Shuntvolumens vergrößert ist, hypertrophiert kompensatorisch. Erfolgen keine therapeutischen Maßnahmen, ist in der Folge mit einem „Vascular-Remodeling“ zu rechnen, dem in der Entstehung der PH eine zentrale Rolle zugeschrieben wird. Hierbei sind alle drei Gefäßschichten betroffen (von außen nach innen): Adventitia, Media und Intima. Zum einen hypertrophieren und hyperplasieren diese, zum anderen führen Ablagerung von extrazellulären Matrixmolekülen und Nekrosen zu rezidivierende Entzündungsprozessen. Schließlich verändern diese Prozesse die Gefäßwandarchitektur im Sinne einer Vaskulopathie, indem diese verdickt und vernarbt (Rosenkranz, 2007).



Die Folge dieser Vorgänge im kleinen Kreislauf aufgrund eines Shunts ist eine durch die Abnahme des Gesamtquerschnitts des pulmonalarteriellen Gefäßbetts hervorgerufene progrediente PH mit Obliteration der Lungenarterien und Drucksteigerung bis maximal zum Systemdruck (D'Alonzo et al., 1991). Dieser Ablauf ist unabhängig vom Auslöser der PH zu beobachten.

Das Hauptproblem bei Shuntvitien in dieser fortgeschrittenen Phase der PH besteht darin, dass das Blut von rechts nach links an der Lunge vorbeishuntet und zu einer pulmonalen Minderperfusion und somit zur Hypoxie führt. Die verminderte Lungenperfusion sowie die Zumischung von sauerstoffarmen Blutes über einen bestehenden Rechts-Links-Shunt im Rahmen einer Eisenmenger-Reaktion äußern sich klinisch in einer Zyanose.

Der Begriff *Zyanose* umschreibt eine bläuliche Verfärbung der Haut und/oder der Schleimhäute (Lundsgaard und Van Slyke, 1923). Man unterscheidet zentraler von peripherer Zyanose.

Eine *periphere Zyanose* beruht auf einer vermehrten peripheren Sauerstoffausschöpfung von normal gesättigtem Blut als Zeichen eines zu geringen Herzzeitvolumens. Für unsere Fragestellung ist die Mischzyanose von Bedeutung.

Die Hypoxie und andere Signale sind wiederum der Auslöser für die Bereitstellung der Wachstumsmediatoren PDGF, bFGF und TGF- $\beta$  durch deren Freisetzung aus den Endothelzellen (Schultz et al., 2006; Rosenkranz S, 2007). Die Arbeitsgruppe um Schermuly et al. (2005) bewertet PDGF als ursächlichen Mediator für die Proliferation von glatten Muskelzellen und sieht in der Antagonisierung des PDGF-Rezeptors einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz.

Als weiterer Vorgang in der Pathogenese der chronifizierenden PH, die von der Akutform abzugrenzen ist, ist ein Ungleichgewicht der Exprimierung vasodilatierender Mediatoren auf der einen und vasokonstriktiver Substanzen auf der anderen Seite, wobei vermutlich erstgenannte vermindert aus dem Gefäßendothel freigesetzt werden (Celermajer et al., 1993). Um den physiologisch niedrigen Gefäßmuskeltonus der Pulmonalarterien im Niederdrucksystem konstant halten zu können, werden NO und das Arachidonsäuremetabolit Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) exprimiert. Ist die Aktivität der Stickstoffmonoxidsynthetase und/oder die der Prostazyklinsynthetase vermindert, begünstigt dies die Entstehung einer PH (Giaid und Saleh, 1995; Christman et al., 1992). Dem

Überwiegen vasokonstriktiver Faktoren wie Endothelin (Adatia und Haworth, 1993), Angiotensin, Noradrenalin und Thromboxan (Adatia et al., 1994) werden entscheidende Funktionen bei der Entstehung der PH zugeschrieben. Christman et al. (1992) belegen bei betroffenen Patienten ein Ungleichgewicht vor allem zwischen vasokonstriktiven Thromboxanmetaboliten und dem vasodilatierendem Prostazyklin zu Ungunsten von letzterem. Ob dieser Nachweis bei Patienten ursächlich für die Entstehung der PH ist oder sekundär auftritt, konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Außerdem weisen Giaid et al. (1993) einen Zusammenhang der PH-Genese mit der vermehrten Bildung von Endothelin-1 auf. Das vasoaktive Peptid Endothelin-1 vermittelt seine Wirkung über zwei verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: ET<sub>A</sub> auf glatten Muskelzellen der Blutgefäße, wo sie Endothelin-1 vermittelt vasokonstringierend wirken (McCulloch et al., 1998) und ET<sub>B</sub>, welches auf Endothel-, Epithel- (ET<sub>B1</sub>) und Muskelzellen (ET<sub>B2</sub>) nachgewiesen werden konnte. Nach Aktivierung durch Endothelin-1 oder die Isoform Endothelin-3 kann sowohl eine Vasodilatation erfolgen, wenn über NO-Exprimierung die ET<sub>B1</sub>-Rezeptoren stimuliert werden (Galié et al., 2004) als auch eine Vasokonstriktion über ET<sub>B2</sub>-Rezeptoren (Brás-Silva und Leite-Moreira, 2008).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Shuntvitien kann es durch die Druck- und Volumenbelastung zunächst zu einer reversiblen, später irreversiblen ("fixierten") pulmonalarteriellen Vaskulopathie kommen. Diese ist durch unzureichendes Ansprechen auf Vasodilatoren gekennzeichnet. 1997 berichteten Batista et al. von einer 19-jährigen Frau mit Belastungszyanose und systemischen Blutdruckwerten in den Pulmonalarterien aufgrund eines kongenitalen VSD und ASD. Die Lungenbiopsie zeigte eine viertgradige Lungengefäßveränderung. Es erfolgte ein Banding der Pulmonalarterie. Nach einem Jahr war die Frau nicht mehr zyanotisch und eine erneute Lungenbiopsie ergab eine Regression aller pulmonalvaskulärer Veränderungen, so dass ein Debanding sowie ein ASD und VSD-Verschluss vorgenommen wurde. Die nach einer Woche postoperativ durchgeführte HKU evaluierte nur noch halbsystemische Druckwerte.

Dieses Beispiel zeigt, dass sogar hochgradige Veränderungen bei fixierter PH bei individueller Therapieplanung reversibel sein können.

Die Einteilung der PH in eine primäre und eine sekundäre Form war bis in die 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts üblich.

Da diese Einteilung jedoch weder eine Unterteilung in die möglichen Ursachen der PH beinhaltete noch therapeutische Optionen berücksichtigte, wurde eine neue umfassendere Klassifikation erarbeitet. Diese konnte im Rahmen eines WHO-Symposiums 1998 in Evian/Frankreich erstellt werden. In diese neue Klassifikation flossen sämtliche pathophysiologische und klinische Erkenntnisse der letzten 25 Jahre ein (Simonneau et al., 2003).

Im Rahmen eines weiteren Symposiums konnte im Jahr 2003 in Venedig eine modifizierte Version der Evian-Klassifikation erstellt werden, die neben den oben genannten Erkenntnissen noch um genetische, molekularbiologische und pathohistologische Aspekte erweitert werden konnte (Lang, 2004; Hegewald et al., 2007).

Diese sogenannte Venice-Klassifikation umfasst fünf Hauptgruppen, dargestellt in Tabelle 1. Die assoziierte PH (APAH) umfasst unter anderem die Subgruppe der kongenitalen Herzfehler mit Links-Rechts Shunt, die in Tabelle 2 separat aufgeführt sind (Hegewald et al., 2007). Hierbei werden Shunttyp und Komplexität des zugrunde liegenden Herzfehlers ebenso berücksichtigt wie das Größenausmaß des Shuntdefekts, die mit dem Herzfehler assoziierten extrakardialen Erkrankungen sowie der Korrekturstatus des Shunts.

Die Definitions-Modifikationen der neuesten PH-Klassifikation, die während des Symposiums in Dana Point 2008 erarbeitet wurden und sich der Venice-Klassifikation anlehnen, werden in Tabelle 1 aufgeführt.

**1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)**

- 1.1. Idiopathic (IPAH)
- 1.2. Familial (FPAH)
- 1.3. Associated with (APAH)
  - 1.3.1. Collagen vascular disease
  - 1.3.2. Congenital systemic-to-pulmonary shunts\*
  - 1.3.3. Portal hypertension
  - 1.3.4. HIV infection
  - 1.3.5. Drugs and toxins
  - 1.3.6. Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher disease, hereditary haemorrhagic telangiectasia, haemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy)
- 1.4. Associated with significant venous or capillary involvement
  - 1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
  - 1.4.2. Pulmonary capillary haemangiomatosis (PCH)
- 1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

**2. Pulmonary hypertension with left heart disease**

- 2.1. Left-sided atrial or ventricular heart disease
- 2.2. Left-sided valvular heart disease

**3. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxaemia**

- 3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2. Interstitial lung disease
- 3.3. Sleep-disordered breathing
- 3.4. Alveolar hypoventilation disorders
- 3.5. Chronic exposure to high altitude
- 3.6. Developmental abnormalities

**4. Pulmonary hypertension because of chronic thrombotic and/or embolic disease**

- 4.1. Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
- 4.2. Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries
- 4.3. Non-thrombotic pulmonary embolism (tumour, parasites, foreign material)

**5. Miscellaneous**

Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomyomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumour, fibrosing mediastinitis)

Tab. 1: Überarbeitete Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003), beibehalten beim 4. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie in Dana Point 2008 (Simonneau et al., 2009)

\*zu Tabelle 1 siehe ergänzend Tabelle 2

**1. Type**

- Simple
- Atrial septal defect (ASD)
- Ventricular septal defect (VSD)
- Patent ductus arteriosus
- Total or partial unobstructed anomalous pulmonary venous return
- Combined
- Describe combination and define prevalent defect if any
- Complex
- Truncus arteriosus
- Single ventricle with unobstructed pulmonary blood flow
- Atrioventricular septal defects

**2. Dimensions**

- Small (ASD  $\leq$  2.0 cm and VSD  $\leq$  1.0 cm)
- Large (ASD  $>$  2.0 cm and VSD  $>$  1.0 cm)

**3. Associated extracardiac abnormalities****4. Correction status**

- Non-corrected
- Partially corrected (age)
- Corrected: spontaneously or surgically (age)

Tab. 2: Richtlinien zur Klassifikation kongenitaler Herzfehler mit systemisch-pulmonalen Shunts (angelehnt an Hegewald et al., 2007)

Auf dem WHO-Symposium in Evian wurde eine Liste der Risikofaktoren für die PH veröffentlicht (Tabelle 3), in der Zusammenhänge in der Entstehung der PH nach unterschiedlichen Wahrscheinlichkeitsstufen erfasst sind (Petkov und Doberer, 2003).

**Medikamente/Noxen**Zusammenhang gesichert

- Aminorex
- Fenfluramin
- Dex-Fenfluramin
- Rapsöl

Zusammenhang sehr wahrscheinlich

- Amphetamine
- L-Tryptophan

Zusammenhang möglich

- Metamphetamine
- Kokain
- Antitumoröse Chemotherapeutika

Zusammenhang unwahrscheinlich

- Antidepressiva
- Orale Kontrazeptiva
- Rauchen (Zigaretten)

**Demographische und medizinische Risikofaktoren**Zusammenhang gesichert

- Weibliches Geschlecht

Zusammenhang möglich

- Schwangerschaft
- Systemische Hypertonie
- Schilddrüsenerkrankungen

Zusammenhang unwahrscheinlich

- Übergewicht

**Assoziation mit anderen Erkrankungen**Zusammenhang gesichert

- HIV-Infektion

Zusammenhang sehr wahrscheinlich

- Lebererkrankungen mit portaler Hypertonie
- Östrogen Therapie
- Kollagenosen
- Kongenitaler systemisch-pulmonaler Shunt

Tab. 3: Risikofaktoren für pulmonale Hypertonie (Evian 1998) (nach Petkov und Doberer, 2003)

In Tabelle 4 sind die verschiedenen Erkrankungen nach pathophysiologischen Ursachen aufgeführt, die im Verlauf allein oder in Kombination zu dem Krankheitsbild einer PH führen können (Breuer, 2002).

**I. Pathologisch vermehrte Lungendurchblutung**

- kongenitale Herzfehler: Ventrikelseptumdefekt, atrioventrikulärer Septumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, Truncus arteriosus communis, Vorhofseptumdefekt (selten)

**II. Vasokonstriktion durch Hypoxie bzw. respiratorische Azidose****a Erkrankungen der Lunge und Atemwege**

- Obstruktion der oberen Atemwege: Adenoide und Tonsillenhypertrophie z. B. bei M. Down, Pierre-Robin-Sequenz
- Obstruktion der unteren Atemwege: Asthma, Mukoviszidose
- restriktive Lungenerkrankungen: Sarkoidose, Hämosiderose, Bindegewebserkrankungen
- andere Lungenerkrankungen: bronchopulmonale Dysplasie, persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

**b Extrapulmonale Erkrankungen**

- neuromuskuläre Erkrankungen: M. Werdnig-Hofman, Duchenne-Muskeldystrophie
- Deformierung des Thoraxskeletts: Kyphoskoliose
- Erkrankung des Atemzentrums: Pickwick-Syndrom, Undine-Syndrom
- Leben in großer Höhe

**III. Verminderung des Gesamtquerschnittes der Lungenstrombahn**

- Thrombembolien
- primäre pulmonale Hypertonie

**IV. Beeinträchtigung des pulmonalvenösen Rückstroms**

- kongenitale Herzfehler: Pulmonalvenenstenose, Cor triatrium, Mitralstenose
- pulmonalvenös-okklusive Erkrankung

Tab. 4: Pathophysiologische Ursachen der PH

**1.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz der idiopathischen pulmonalen Hypertonie (IPAH) wird nicht einheitlich angegeben. Sie wird geschätzt auf etwa 15 Fälle auf eine Million erwachsene Einwohner (Batyrallyev et al., 2007).

Die Prävalenz der mit anderen Erkrankungen assoziierten Form der pulmonalen Hypertonie (APAH), zu der unser Patientenkollektiv mit Shuntvitien zählt (Tabelle 2a), ist ebenfalls nicht genau evaluierbar, da die Ursachen der PH sehr verschieden und häufig schwer zu erheben sind (Nauser und Stites, 2001). Abenhaim et al. (1996) veröffentlichten Inzidenzwerte von 1-2 PH-Fällen auf eine Million Einwohner. Bei diesen

Werten ist zu berücksichtigen, dass heute aufgrund der fortgeschrittenen Technik und der höheren diagnostischen Sensitivität vermutlich mehr Erkrankungsfälle detektiert werden können und somit höhere Angaben zu erwarten sind. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Gaine und Rubin, 1998). Frauen erkranken 1,7 mal häufiger als Männer (Rich et al., 1987).

Auch zur Epidemiologie der Eisenmenger-Reaktion gibt es keine einheitlichen Zahlen. Brockmeier und Hoppe (2008) sprechen von einer lediglich geringen Patientenzahl mit dieser Erkrankung, die zumindest im deutschsprachigen Raum eine noch weiter abnehmende Tendenz aufweist. Dies führen die Autoren vor allem auf die sehr effizienten und flächendeckenden Kindervorsorgeuntersuchungen sowie die besseren therapeutischen Optionen zurück.

Nach einer Studie von Kehl et al. (2006) treten angeborene Herz- und Gefäßfehler bei 0,4–0,9 % aller neugeborenen Kinder auf. Wenn man von einer Inzidenz angeborener Herzfehler von 1 % ausgeht, entwickeln 8 % der Patienten mit angeborenem Herzfehler allgemein und 11 % der Patienten mit primärem Links-Rechts-Shunt eine Eisenmenger-Reaktion (Eisenmenger, 1897; Young und Mark, 1971). Ob die Patienten eine Eisenmenger-Reaktion entwickeln, hängt von Größe und Lokalisation des intrakardialen Defekts ab. Betrachtet man Patienten mit einem VSD, so fällt auf, dass lediglich 3 % der Patienten mit einem Defekt  $<1,5$  cm eine Eisenmenger-Reaktion entwickeln, wohingegen dies bei etwa der Hälfte der Patienten mit einem Defekt  $>1,5$  cm beobachtet werden kann (Kidd et al., 1993). Wenn man sich auf das Patientenkollektiv mit Defekten  $>1,5$  cm bezieht, fällt auf, dass bei nahezu allen Patienten mit Truncus arteriosus, bei der Hälfte der Patienten mit PDA oder VSD und lediglich bei 10 % der Patienten mit ASD die Entwicklung einer Eisenmenger-Reaktion zu verzeichnen ist (Eisenmenger, 1897; Gault et al., 1968).

Weiterhin von Interesse ist, dass bei Patienten mit PDA oder VSD ein Beginn der Eisenmenger-Reaktion zu 80 % in der Kindheit zu beobachten ist, wohingegen sich bei Patienten mit ASD die Eisenmenger-Reaktion zu 90 % erst im Erwachsenenalter manifestiert (Eisenmenger, 1897).

Ein kleiner Vorhofseptumdefekt definiert sich durch  $Q_p/Q_s < 1,5$ , vorausgesetzt, dass der PVR normal ist. Er führt nicht zu einer Vergrößerung des rechten Vorhofs und rechten Ventrikels. Die betroffenen Patienten können lebenslang symptomfrei bleiben.



Beträgt  $Q_p/Q_s > 1,5$ , kann dies zu einem vergrößerten rechten Vorhof und Ventrikel, oftmals assoziiert mit einer paradoxen interventrikulären Septumbewegung, führen. Bei erwachsenen Patienten beträgt der Durchmesser des ASD II meist  $> 20$  mm. Wenn damit ein erhöhter PVR assoziiert ist, führt dies zu einer Verkleinerung von  $Q_p/Q_s$ . Nach der 3.-4. Lebensdekade muss in 30 % der Fälle mit einer pulmonalen Widerstandserhöhung und in der Folge mit der Entwicklung einer Eisenmenger-Reaktion gerechnet werden.

Kleine drucktrennende Ventrikelseptumdefekte haben einen hohen systolischen Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel und  $Q_p/Q_s < 1,5$ . Bei muskulären VSD kommt es im Kindesalter relativ häufig und selbst im Erwachsenenalter noch gelegentlich zum Spontanverschluss. Bei moderatem Ventrikelseptumdefekt beträgt  $Q_p/Q_s > 1,5$ , und es besteht ein deutlicher Druckgradient zwischen beiden Ventrikeln. Beim großen Ventrikelseptumdefekt besteht primär nur ein kleiner oder gar kein Druckgradient zwischen den Ventrikeln. Fehlt eine Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, so führt dies obligatorisch zur pulmonalen Hypertonie. Ohne schwere pulmonalarterielle Gefäßwiderstandserhöhung liegt  $Q_p/Q_s > 2,5$ .

Beim PDA kann man zwischen dem auskultatorisch nicht hörbaren, dem moderaten und großen PDA unterscheiden. Moderate, vor allem aber große PDA führen unbehandelt meist zum Eisenmenger-Syndrom. Erfolgt eine Korrektur erst jenseits der ersten beiden Lebensjahre, resultiert bei großen PDA meist eine schwere pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung, die eine operative oder interventionelle Korrektur nicht mehr zulässt. Shuntvitien mit pulmonaler Hypertonie aber ohne weitere Begleitfehlbildungen können bei einer balancierten Ventrikelmorphologie in der Regel korrigierend operiert werden (Olschewski et al., 2006).

#### **1.4 Krankheitsverlauf**

Der Krankheitsverlauf der PH ist sehr individuell und abhängig von der Ursache und dem Status der Erkrankung. Die Progredienz und der Schweregrad hängen von verschiedenen Faktoren wie Shuntgröße und -volumen, Dauer der Erkrankung, Allgemeinzustand und Therapie des Patienten ab.

Während bei der chronischen Form Remodelingvorgänge den Krankheitsverlauf und -progress bestimmen, entsteht die Akutform meist auf dem Boden eines septischen

Krankheitsbilds und ist durch eine Mediator-vermittelte pulmonale Vasokonstriktion gekennzeichnet. Der akute Verlauf führt ebenso wie der chronische zu einer Verminderung des pulmonalen Gasaustauschs unterschiedlichen Schweregrads, wobei durch den raschen Verlauf keine Anpassungsvorgänge des rechten Herzens an die erhöhten Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf stattfinden können.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen ein Schema der intraazinären Gefäßabschnitte der Pulmonalarterien (Breuer, 1998). Die Bereiche, in denen eine Muskularisierung vorliegt, sind dicker gezeichnet. Die Abbildung 2 zeigt die physiologische altersabhängige Entwicklung der PA, die Abbildung 3 eine verstärkte Muskularisierung der peripheren Segmente bei PH.

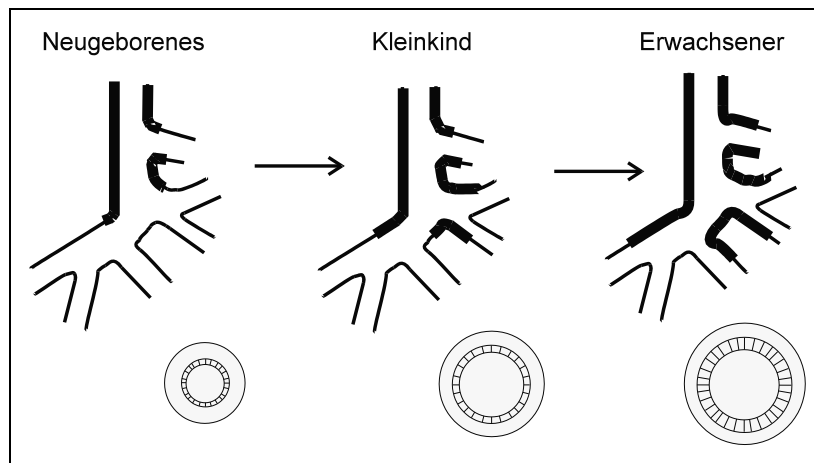


Abb. 2: Physiologische Entwicklung (nach Breuer, 1998)

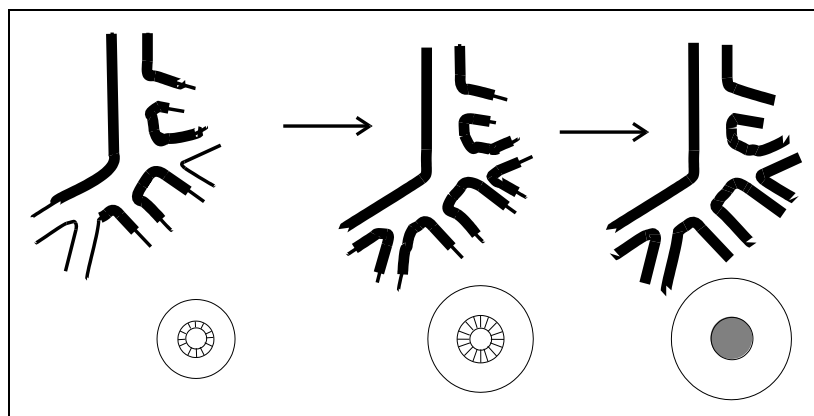


Abb. 3: Entwicklung bei PH (nach Breuer, 1998)

Heath und Edwards (1958) erstellten eine Klassifikation, die auf histologisch nachweisbaren Strukturveränderungen basiert. Diese sollen einen Hinweis darauf geben, ob eine PH noch reversibel ist.

Da jedoch im Säugling- und Kindesalter kaum prognostische Aussagen aufgrund eines alleinigen histologischen Befundes getroffen werden können, da sich das pulmonalarterielle Gefäßbett noch in der Wachstums- und Reifungsphase befindet, ist diese Klassifikation kritisch zu betrachten.

Die Tabelle 5 zeigt eine Unterteilung pulmonalarterieller Gefäßwandveränderungen bei PH. Die Grade I-III werden als reversibel angesehen.

<b><u>Veränderungsgrad</u></b>	<b><u>histologische Merkmale</u></b>
Grad I	Mediahypertrophie
Grad II	zusätzliche Intimahypertrophie
Grad III	Gefäßokklusion durch fibroelastisches Gewebe
Grad IV	Gefäßdilataion
Grad V	plexiforme Läsionen
Grad VI	akute nekrotisierende Arteriitis

Tab. 5: Heath Edwards Klassifikation (1958) pulmonalarterieller Gefäßveränderungen bei PH

Neben den bereits erwähnten Klassifikationen zur Beurteilung einer PH existiert eine weitere, die auf klinisch funktioneller Basis beruht. Diese wurde von der NYHA initiiert und ist in vier Schweregrade eingeteilt, die körperliche Belastbarkeit berücksichtigt. (Tabelle 6).

**Klasse I**

Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

**Klasse II**

Patienten mit PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

**Klasse III**

Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

**Klasse IV**

Patienten mit PH mit dem Unvermögen, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Tab. 6: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie (nach Lang, 2004)

## **1.5 Zielsetzung und Fragestellung**

Das Ziel dieser Studie ist es, die kurz- und langfristigen Ergebnisse der Therapie, Verläufe sowie Morbidität und Mortalität bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und der Diagnose einer PH darzustellen. Dazu untersucht diese Studie zunächst retrospektiv die hämodynamischen Parameter bei Diagnosestellung der PH sowie die initiale Mortalität.

Diesem Schritt folgt ein zweiter, der im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung klinische und echokardiografische Parameter erfasst, um die langfristige Morbidität der PH-Patienten zu evaluieren.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv**

Die vorliegende Studie wurde in zwei Schritten durchgeführt.

Zunächst wurde ein erster retrospektiver Teil, der die Auswertung klinisch-diagnostischer Untersuchungsparameter bei Diagnosestellung der PH umfasst, erstellt. Diesem folgte ein zweiter Teil, bei dem sich die Patienten in einem Zeitraum von 11 bis 173 Monaten nach Diagnosestellung und Therapiebeginn einer klinischen Nachuntersuchung unterzogen. Hierbei wurde die Entwicklung der Patienten sowie der Verlauf der PH bezüglich klinischer und hämodynamischer Daten unter Berücksichtigung der individuellen Therapie erfasst und ausgewertet.

Die betroffenen Patienten unserer Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Studie im Neugeborenen- bis Erwachsenenalter und entstammen der Patientenkartei des Zentrums für Kinderkardiologie der Universitätsklinik Bonn.

### **2.2 Retrospektiver Teil**

Der retrospektive Teil der Studie umfasst die Daten von 55 Patienten im Alter von  $3,97 \pm 0,85$  Jahren, die an einer pulmonalen Hypertonie im Zusammenhang mit einem angeborenem Herzfehler erkrankt sind oder waren. Diese Patienten waren über eine Herzkatheterdatenbank der Abteilung für Kinderkardiologie mit folgenden Einschlusskriterien herausgesucht worden: das während der Herzkatheteruntersuchung und vor Therapiebeginn ermittelte Verhältnis von pulmonalarteriell zu systemarteriellem Druck (Pp/Ps) musste  $\geq 0,8$  betragen und/oder ein Widerstandsverhältnis (Rp/Rs) von  $\geq 0,3$  vorliegen.

#### **2.2.1 Datenerhebung bei Diagnosestellung**

Nach Identifizierung der Patienten wurden anhand eines Erhebungsbogens (im Anhang) verschiedene Herzkatheter-, Echokardiografie-, Elektrokardiografie-, Röntgen- und Laborbefunde sowie anthropometrische Daten gesammelt. Die in Perzentilen angegebenen Werte berücksichtigen das Geschlecht der Patienten ebenso wie das Alter, die ethnische Zugehörigkeit sowie Wachstums- und Größenabweichungen durch eine numerische Chromosomenaberration im Rahmen einer Trisomie 21. Die so ermittelten Daten wurden zunächst in den digitalisierten Erhebungsbogen eingefügt, anschließend in das Statistikprogramm SPSS übertragen und dort gespeichert.

Von den gewonnenen Daten wurden jeweils Anzahl der betroffenen Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwerts, Minimum und Maximum ermittelt.

### 2.2.2 Untersuchungsparameter

Die folgenden Parameter, Größen und Messwerte wurden im Rahmen der Studie ausgewertet:

#### **Klinische Untersuchung:**

Atmung

Hautkolorit

Trinkverhalten

Trinkschwäche kann ein Ausdruck kardialer Leistungsminderung infolge PH sein. Als Zeichen der Herzinsuffizienz wird sie auch bei zyanotischen Vitien signifikant verstärkt beobachtet, wie eine Studie von Jadcherla et al. (2009) beweist.

#### **aus dem EKG:**

Das EKG kann häufig einen Hinweis auf rechtsatriale oder -ventrikuläre Hypertrophie geben (Peacock, 1999). Es können als Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie ein Rechtstyp, hohe R-Zacken in den Brustwandableitungen ( $R$  in  $V_1 > 0,7$  mV), ein kleines  $R$  in  $V_5 / 6$ ,  $S$  in  $V_1 < 0,3$  mV und ein tiefes in den Ableitungen  $V_5 / V_6$  sowie eine Achsenabweichung nach rechts und ein präterminal negatives  $T$  in  $V_1$  und  $2$  vorliegen.

Je höher der pulmonalarterielle Druck, desto sensibler ist das EKG in der Darstellung PH-typischer Auffälligkeiten wie dem Rechtsschenkelblock und dem  $P$  pulmonale (Widimsky, 1985).

Herzfrequenz (Schläge/min)

Alter	Herzfrequenz/min
0-7 Tage	90 - 160 (125)
1 Woche bis 1 Monat	100 - 175 (140)
1 Monat bis 6 Monate	110 - 180 (145)
6 Monate bis 1 Jahr	100 - 180 (130)
1 Jahr bis 5 Jahre	70 - 160 (110)
5 Jahre bis 10 Jahre	65 - 140 (100)
10 Jahre bis 15 Jahre	60 - 130 (90)
Über 15 Jahre	60 - 100 (80)

Tab. 7: Normwerte der Herzfrequenz im Kindes- und Jugendalter (nach Gutheil, 1998)

QRS-Dauer (ms)

	0-7 Tage	1 Woche bis 1 Monat	1-6 Monate	6 Monate bis 1 Jahr	1-5 Jahre	5-10 Jahre	10-15 Jahre	über 15 Jahre
PQ (PR) (s) Ableitung II			0,08-0,15 (0,10)		0,08-0,15 (0,12)		0,09-0,18 (0,14)	0,10-0,20 (0,16)
QRS-Dauer (s)			0,03-0,07 (0,5)		0,04-0,08 (0,06)		0,04-0,09 (0,07)	0,06-0,09 (0,08)

Tab. 8: Normwerte für QRS-Dauer (nach Gutheil, 1998)

QT-Dauer und QTc (ms)

RRI (s)	Gemessene QT-Dauer: QT <sub>m</sub> (ms)									HR (Schläge/min)
	200	250	300	350	400	450	500	550		
	Korrigierte QT-Dauer: QT <sub>c</sub> (ms)									
1,50	163	204	245	286	327	367	408	449		40
1,32	174	218	261	305	348	392	435	-		45
1,20	183	228	274	320	365	411	-	-		50
1,10	191	238	286	334	381	429	-	-		55
1,00	200	250	300	350	400	450	-	-		60
0,92	209	261	313	365	417	-	-	-		65
0,86	216	270	323	377	431	-	-	-		70
0,80	224	280	335	391	447	-	-	-		75
0,75	231	289	346	404	-	-	-	-		80
0,71	237	297	356	415	-	-	-	-		85
0,67	244	305	367	428	-	-	-	-		90
0,63	252	315	378	441	-	-	-	-		95
0,60	258	323	387	-	-	-	-	-		100
0,55	270	337	405	-	-	-	-	-		110
0,50	283	354	424	-	-	-	-	-		120
0,46	295	369	442	-	-	-	-	-		130
0,43	305	381	-	-	-	-	-	-		140
0,40	316	395	-	-	-	-	-	-		150
0,38	324	406	-	-	-	-	-	-		160
0,33	348	435	-	-	-	-	-	-		180

Tab. 9: Diagramm vorberechneter Werte für QTc (Anwendung der Bazett-Formel) unter Ansetzung üblicher Bereiche für Herzfrequenz, R-R-Intervall und gemessene QT-Dauer (nach Gutheil, 1998)

Die QT-Dauer wird individuell frequenzabhängig ermittelt. Der obere Grenzwert der QTc, der korrigierten Q-Dauer, beträgt 450 ms für Männer und 460 ms für Frauen (Schwartz et al., 1993).

### Sokolow-Index des rechten Ventrikels

Die Bestimmung des Sokolow-Index für den rechten Ventrikel ist ein Maß für die rechtsventrikuläre Hypertrophie (Sokolow und Lyon, 1949) und wird berechnet, indem die R-Zacke des QRS-Komplexes in der 1. Brustwandableitung mit der S-Zacke des QRS-Komplexes in der 5. oder 6. Brustwandableitung addiert wird. Es wird die S-Zacke mit dem tieferen Ausschlag zur Addition gewählt. Die Normwerte im Kindes- und Jugendalter variieren altersabhängig, ein positiver Sokolow-Index im Erwachsenenalter beträgt  $\geq 1,05$  mV.

### Herzrhythmusstörungen

Abbildungen 4 und 5 zeigen ein Ruhe-Elektrokardiogramm einer zum Untersuchungszeitpunkt 19jährigen Patientin aus dem Studienkollektiv mit PH-typischer rechtsventrikulärer Hypertrophie (Rechtstyp, Herzfrequenz 88 bpm, Sokolow rechter Ventrikel 5,4 mV in Abb. 3b, außerdem ventrikuläre Extrasystole)



Abb. 4: Extremitätenableitung





Abb. 5: Brustwandableitung

**aus der Echokardiografie:**

RVEDD (mm)	enddiastolischer rechtsventrikulärer Durchmesser
LVEDD (mm)	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
FS (%)*	Verkürzungsfraction
TI (Gradient, Schweregrad)	Trikuspidalinsuffizienz
PI (Gradient, Schweregrad)	Pulmonalinsuffizienz

\*Die „Fractional shortening“ (FS) ist eine Größe zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und abhängig von der linksventrikulären Füllung, Pre- und Afterload, sowie der Kontraktilität. Die FS ergibt sich aus dem Quotienten der Differenz zwischen enddiastolischer und endsystolischer Größe des linken Ventrikels und der linksventrikulären enddiastolischen Größe. Die Normwerte liegen zwischen 25 und 45 % (Folland et al., 1979; Bubenheimer, 2004).

$$FS (\%) = [LVedD - LVesD] / LVedD (\%)$$

**aus dem Röntgen-Thorax:**

Lungenperfusion

Periphere Gefäßabbrüche

HTQ

Herz-Thorax-Quotient

Der Herz-Thorax-Quotient dient zur Beurteilung der Herzgröße, wobei Spezifität und Sensitivität des HTQ gering sind. Als Grundlage dient ein Röntgen-Thorax in p.a.-Projektion. Errechnen lässt sich der Herz/Thorax-Quotient aus dem Verhältnis des maximalen transversalen Durchmessers der Herzsilhouette zum maximalen transversalen Innendurchmesser des knöchernen Thorax.

**aus dem Labor:**

Hb (g/dl)

Hämoglobin

Hkt (%)

Hämatokrit

Respiratorische Insuffizienz kann zur chronischen Hypoxie mit Organminderperfusion führen. Um diese Hypoxie zu kompensieren, wird in Niere und Leber vermehrt Erythropoetin gebildet. Dies führt zu einer gesteigerten Produktion von Erythrozyten, die als Sauerstoffträger fungieren. Im Blutbild ist dieser Kompensationsmechanismus als sekundäre Polyglobulie erkennbar mit Retikulozytose und erhöhtem Hämatokritwert (Métrailler, 2007).

Bei dem Vorliegen einer chronischen Anämie -beispielsweise auf dem Boden einer Hämoglobinopathie- kann ein kompensatorisch verstärkter Auswurf („high output state“) mit konsekutiv erhöhter Volumenbelastung induziert werden, der durch die Schädigung der Pulmonalgefäße und entsprechender Mediatorenausschüttung wiederum die Entstehung einer PH begünstigen kann (Farmakis und Aessopos, 2011).

Die Normwerte der von uns kontrollierten Laborparameter Hämoglobin und Hämatokrit sind für Kinder alters- und geschlechtsabhängig. Referenzwerte sind folgende:

**Hämoglobin:**

0.-7. Lebenstag	15,0 - 23,5 g/dl
8.-30. Lebenstag	12,5 - 18,0 g/dl
2. Lebensmonat bis 3. Lebensjahr	10,0 - 13,0 g/dl
4.-10. Lebensjahr	10,0 - 15,0 g/dl
>10. Lebensjahr und Erwachsene m	14,0 - 18,0 g/dl
>10. Lebensjahr und Erwachsene w	12,0 - 16,0 g/dl

Hämatokrit:

0.-1. Lebenstag	45 - 70 %
2.-30. Lebenstag	30 - 60 %
2. Lebensmonat bis 3. Lebensjahr	30 - 45 %
4.-16. Lebensjahr	28 - 42 %
>16. Lebensjahr und Erwachsene m	40 - 52 %
>16. Lebensjahr und Erwachsene w	35 - 47 %

Im Folgenden sind die hämodynamisch relevanten Parameter aufgeführt, die aus der **Herzkatheteruntersuchung** in die Studienanalyse eingeflossen sind:

ZVD oder RAP (mmHg)	zentraler Venendruck oder rechtsatrialer Druck
RVPS (mmHg)	rechtsventrikulärer systolischer Druck
RVEDP (mmHg)	rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
PAPS (mmHg)	systolischer Pulmonalarteriendruck
PAPD (mmHg)	diastolischer Pulmonalarteriendruck
PAPM (mmHg)	mittlerer Pulmonalarteriendruck
LAP (mmHg)	linksatrialer Druck
LVPS (mmHg)	linksventrikulärer systolischer Druck
LVEDP (mmHg)	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
Rp/Rs	pulmonal-systemisches Widerstandsverhältnis
Pp/Ps	pulmonal-systemisches Druckverhältnis
Qp/Qs	pulmonal-systemisches Blutflussverhältnis

Während der HK-Untersuchung wurden folgende Parameter zur Beurteilung der Druck-, Fluss- und Widerstandsverhältnisse im Lungen- und Systemkreislauf ermittelt. Die Abbildung 6 von Schumacher et al. (1989) gibt neben den Normwerten für Druck und Sauerstoffsättigung im Kindesalter eine Darstellung der charakteristischen Druckkurven im rechten und linken Herzen sowie in den großen Gefäßen.

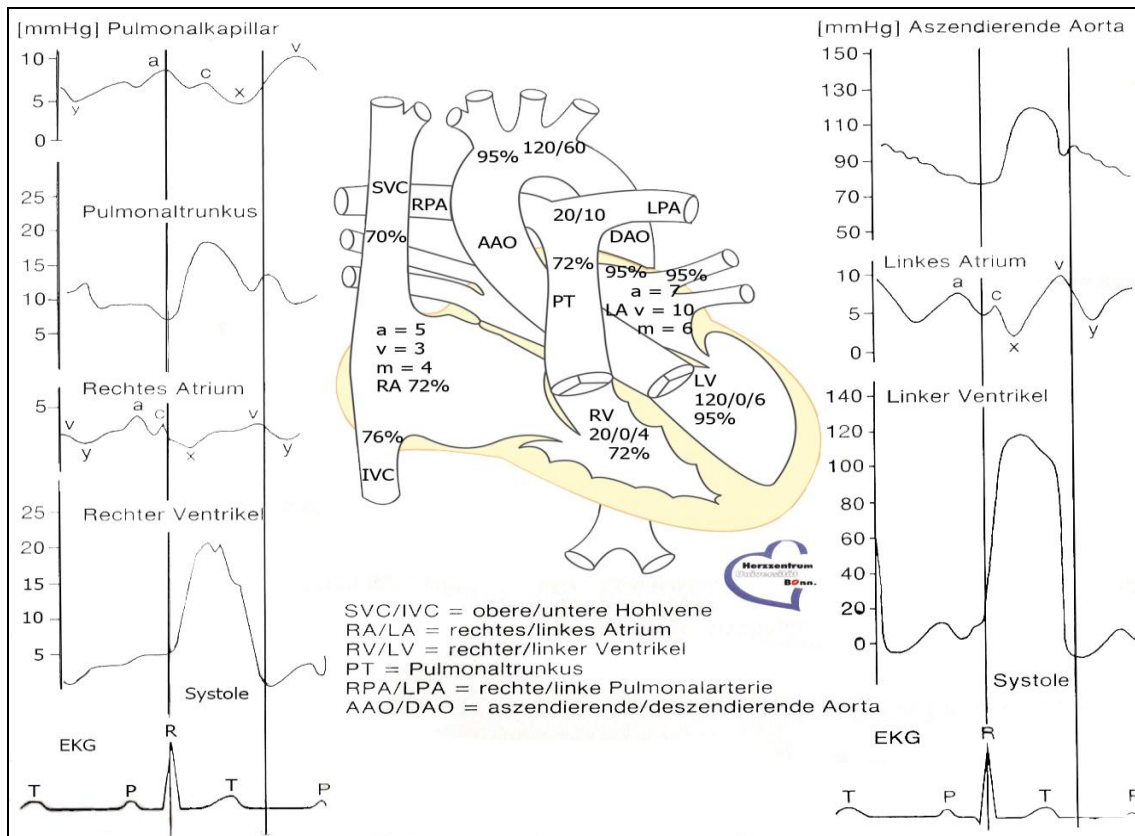


Abb. 6: Charakteristische Druckkurven im rechten und linken Herzen sowie in den großen Gefäßen und Normwerte für Druck und Sauerstoffsättigung im Kindesalter (angelehnt an Schumacher et al., 1989)

Auch die Tabelle 10 stellt intrakardiale Normdruckwerte (mmHg) im Kindesalter dar.

	<i>Average</i>	<i>Range</i>
Right atrial, mean	1–4	–3 to 8
Right ventricular, systolic	24–29	13–42
Right ventricular, end-diastolic	3–5	0–10
Pulmonary arterial, systolic	20–22	11–36
Pulmonary arterial, diastolic	7–10	3–21
Pulmonary arterial, mean	11–12	6–22
Pulmonary arterial wedge or left atrial, mean	6–9	2–14
Left ventricular, systolic	100–106	72–133
Left ventricular, diastolic	7–10	3–14
Systemic arterial, systolic	108	77–150
Systemic arterial, diastolic	61–64	50–83
Systemic arterial, mean	70–81	67–105

*These values are derived from References 11–13. The author believes that the average values are reasonable, but that often the ranges listed are greater than what usually occurs in normal children.*

Tab. 10: Normale intrakardiale Druckwerte (in mmHg) im Kindesalter (nach Vargo TA, 1998)

Weiterhin erfolgten während der HK-Untersuchung invasive Messungen der arteriellen, gemischtvenösen, pulmonalarteriellen und pulmonalvenösen Sauerstoffsättigung sowie die O<sub>2</sub>-Sättigung (%) im linken Vorhof.

Die Messung der Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrücke ist essentiell zur Beurteilung der pulmonalen Gasaustauschsituation sowie der Mikrozirkulation und kann zur Diagnostik und Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Diese sind ein wichtiges Maß zur Beurteilung der pulmonalen Diffusion, die vom Konzentrationsgefälle, von der Gasaustauschfläche, der Durchlässigkeit und Dicke der alveolokapillären Membran und der Kontaktzeit der Erythrozyten mit der Membran abhängt. Ist die Diffusionsstrecke und/oder die Gasaustauschfläche vermindert, wie es im Rahmen einer PH der Fall sein kann, ist der pO<sub>2</sub>-Wert vermindert. Der arterielle Normwert für pO<sub>2</sub> im Kindesalter liegt bei 80-100 mmHg.

Kohlendioxid diffundiert im Gegensatz zum Sauerstoff etwa 20 Mal leichter durch die alveolokapilläre Membran, so dass bis zum Ende der Kontaktzeit ein fast vollständiger Ausgleich der Partialdrücke erfolgt. Daher ist der pCO<sub>2</sub> hauptsächlich von der Perfusion und Ventilation abhängig. Somit bleibt der pCO<sub>2</sub> von Störungen der Gasaustauschfläche oder -strecke zunächst unbeeinflusst. Ein Anstieg ist erst ab einem Ausfall von circa 50 % des Lungenparenchyms zu erwarten. Die arteriellen Normwerte für pCO<sub>2</sub> im Kindesalter liegen bei 35-45 mmHg, die für Erwachsene zwischen 28-45 mmHg (Mayatepek, 2007).

Die Messung der Gase ist transkutan pulsoxymetrisch und invasiv möglich, beispielsweise im Rahmen einer HK-Untersuchung oder einer Blutgasanalyse. Verminderte O<sub>2</sub>- und vermehrte CO<sub>2</sub>-Sättigungen weisen auf Störungen der respiratorischen Austauschvorgänge hin.

Der Partialdruck ist definiert als der Druck, der in einem Gasgemisch einem bestimmten Gas zugeordnet werden kann und entspricht dem Gesamtdruck, den eine Komponente beim alleinigen Ausfüllen des gesamten Volumens ausüben würde. Dieser kann auch auf die Konzentrationen eines Gases in Lösung, z.B. im Blut, angewendet werden. Dabei wird als Partialdruck derjenige Druck des Gases angegeben, der mit der betreffenden Konzentration in Lösung in einem Diffusionsgleichgewicht steht.

Vasoreagibilitätstestung:

Erst seit 2001 wurden bei unseren Patienten mit einer PH im Rahmen einer HK-Untersuchung Testungen zur Reagibilität des Lungengefäßbettes vorgenommen. Dies erklärt den kleinen Anteil der durchgeführten Testungen am Gesamtpatientenkollektiv.

Hierzu wurde eine definierte Dosis der vasodilatierenden Substanzen Sauerstoff, NO und des Prostazyklin-Analogons Iloprost vom Patienten inhaliert sowie ggfs. Acetylcholin lokal i.v. verabreicht. Die Messwerte wurden jeweils nach zehnmütiger Inhalationsdauer bzw. i.v. Applikation protokolliert. Die Testung und Auswertung erfolgte nach den Vorschlägen der „Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertension“ der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie“. Demnach ist eine Reagibilität des Lungengefäßbettes vorhanden, wenn das Verhältnis Rp/Rs um mindestens 20 % sinkt und der PAP bei Patienten ohne druckangleichende Shuntvitien mehr als 10 % vom Ausgangswert abfällt (Palevsky et al., 1989; Schranz, 2000). Der Patient wird im Falle einer Reagibilität als Responder, bei einer negativen Testung als Non-Responder bezeichnet. Aufgrund dieses Testergebnisses konnten Prognosen für einen kurativ-operativen bzw. im negativen Fall palliativen Therapieansatz der PH erstellt werden. Alle im HK ermittelten Daten flossen in einen Herzkatheterbericht ein, auf dessen Basis der weitere detaillierte Behandlungsablauf mit operativem, interventionellem und/oder konservativem Vorgehen festgelegt werden konnte.

Sonstige:

Pulsoxymetrisch gemessene  $SO_2$

NYHA-Stadium

**Operative Therapie**kurativ

Die operativen Therapieoptionen ergeben sich aus dem Stadium der Erkrankung und der bestehenden Hämodynamik. Das operative Ziel ist in erster Linie die Beseitigung der bekannten Ursache, die zu einer pulmonalen Hypertonie geführt hat. Eine kausale Therapie wie beispielsweise die Beseitigung eines hämodynamisch relevanten ASD oder VSD ist nur dann problemlos durchführbar, wenn ein Links-Rechts-Shunt besteht. Sobald eine Shuntumkehr diagnostiziert wird, die sich zunächst als Kreuzshunt, im späteren Verlauf als manifester Rechts-Links-Shunt im Rahmen eines Eisenmenger-

Syndroms darstellen kann, ist eine operative Korrektur nicht mehr oder nur bedingt möglich.

#### palliativ

Durchgeführt wurden Pulmonalarterienraffungen und –bandings. Durch eine Verringerung des PA-Durchmessers kann die Lungenperfusion gemindert und eine durchflussbedingte PH reduziert werden.

## **2.3 Nachbeobachtungsstudie**

### **2.3.1 Datenerhebung bei Nachuntersuchung**

Nach Abschluss des retrospektiven Teils der Arbeit wurden alle noch lebenden Patienten angeschrieben, um diesen die vorliegende Studie vorzustellen. Dabei wurde um eine Wiedervorstellung der Patienten gebeten, um die Nachuntersuchung durchführen zu können. Bei der Vorstellung der Patienten wurde diesen bzw. den gesetzlichen Vertretern neben einer Studienbeschreibung eine Einverständniserklärung vorgelegt. Die Einverständniserklärung wurde in doppelter Ausführung unterschrieben; eine zum Verbleib beim Patienten ausgehändigt und die andere zusammen mit den Studienunterlagen archiviert.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug  $12,85 \pm 2,21$  Jahre. Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 2,95 Jahre, der älteste 23,87 Jahre alt.

Von den 55 kontaktierten Patienten lebten insgesamt noch 24. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 43,6 %. 14 Patienten (25,5 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben, bei 17 Patienten (30,9 %) war der Verbleib und/oder das Outcome nicht eruierbar. Von den 24 Patienten erklärten sich 11 dazu bereit, sich zu einer Nachuntersuchung vorzustellen, die im Rahmen der ohnehin erforderlichen regelmäßigen Kontrolluntersuchung erfolgte. Die aus der Nachuntersuchung gewonnenen Daten wurden entsprechend den retrospektiv erhobenen Daten analysiert und anschließend elektronisch gespeichert.

### 2.3.2 Ablauf der Nachuntersuchungen und Untersuchungsparameter

#### Stammdaten

Die Erfassung der Stammdaten umfasste neben Daten und Diagnosen kardiale Prozeduren sowie eine umfassende klinische Anamnese.

#### Therapie

Erfassung der aktuellen Medikation des Patienten, insbesondere die Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren sowie bereits erfolgte palliative oder kurative Korrekturoperationen.

#### EKG-Diagnostik

Die EKG-Untersuchungen erfolgen jeweils nach den klinischen Standards in Extremitäten- und Brustwandableitungen.

Dem EKG wurden folgende Informationen und Zeitwerte entnommen:

Herzfrequenz (Schläge/min)

QRS-Dauer (ms)

QT-Dauer (ms)

Sokolow-Index des rechten Ventrikels (mV)

Herzrhythmusstörungen

#### Echokardiografie

Die Messungen erfolgten transthorakal nach den klinischen Standards und wurden auf einem digitalen Datenträger gespeichert. Folgende Parameter flossen in die Studie ein:

##### 1) 2D-Echo

##### Morphologie/Pathologie

Perikarderguss

Epikard-Perikard-Separation (mm)

Stellung des interventrikulären Septums

Die interventrikuläre Septumstellung kann einen Hinweis auf die rechtsventrikuläre Druckerhöhung geben (Nelson et al., 2003). Das Septum kann sich abflachen oder vorwölben.

Variation der Vena cava inferior

Vor allem eine rechtsatriale Druckbelastung kann durch eine atemabhängige und/oder pulssynchrone Variation der Vena cava inferior abgeleitet werden (Posteraro et al., 2006).

Fractional shortening



Dimensionen in der parasternalkurzen Achse

R=rechts, L=links

V=Ventrikel, A (an 2. Stelle)=Atrium

D=Durchmesser

ed=enddiastolisch

es=endsystolisch

U=Umfang, A (an 3. Stelle)=Fläche

PK=Pulmonalklappe

AK=Aortenklappe, TV=Trikuspidalkl.

MPA=Pulmonalarterie

RVDed (mm)

LVDed (mm)-senkrecht zum Septum

LVDed (mm)-parallel zum Septum

LVUendo ed (mm)

LVDdes (mm)-senkrecht zum Septum

LVDdes (mm)-parallel zum Septum

PKDed (mm)

MPADed (mm)

AKDed (mm)

LPA (mm)

RPA (mm)

LVEled

LVEles

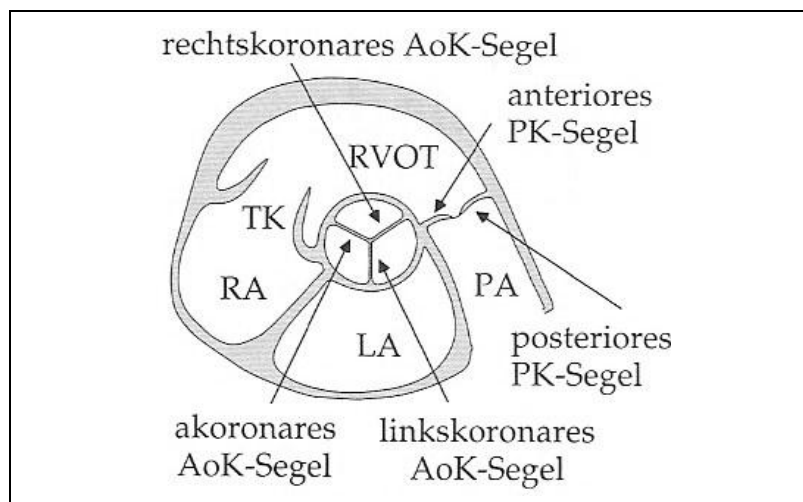


Abb. 7: Parasternal kurze Achse, Aorten- und Pulmonalklappenebene (nach Wilkeshoff und Kruck, 2002)

In Tabelle 11 sind die Normwerte im M-Mode für Kinder entsprechend der KOF unseres nachuntersuchten Patientenkollektivs von  $1,19 \pm 0,13 \text{ m}^2$  für eine KOF von  $1,2 \text{ m}^2$  dargestellt.

1,2 m <sup>2</sup> Körperoberfläche		
• RV	14,3 mm	8,8–20 mm
• LV (ED)	42,8 mm	33,2–50 mm
• LA	25,6 mm	19,3–31,8 mm
• Ao	23,6 mm	19,6–27,6 mm
• IVS	8,1 mm	5,8–10,2 mm
• LVPW	7,3 mm	5,2–9,5 mm

Tab. 11: Normwerte im M-Mode für Kinder mit einer KOF von 1,2 m<sup>2</sup> (nach Wilkenshoff und Kruck, 2002; angelehnt an Biamino und Lange, 1983)

Der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LV-EI) ist ein Parameter, der mit dem Ausmaß der PH korreliert (López-Candales et al., 2005; López-Candales et al., 2007). Um die geometrische Integrität des linken Ventrikels sowie die Position des interventrikulären Septums zu ermitteln, wird der enddiastolische sowie der endsystolische LV-EI bestimmt. Der Exzentrizitätsindex berechnet sich aus dem Durchmesser des linken Ventrikels parallel zum Ventrikelseptum dividiert durch den linksventrikulären Durchmesser senkrecht zum Septum. Der Index ergibt sich aus dem Quotienten dieser Diameter. Da bei rundem Querschnitt beide Diameter gleich groß sind, ergibt sich ein Referenzwert von 1,0. Bei Volumenbelastung beträgt der systolische Wert 1, der diastolische Wert >1. Bei Druckbelastung steigen sowohl der systolische als auch der diastolische Wert >1 an.

$$LV-EI = LVDed/es_{parallel} : LVDed/es_{senkrecht}$$

<u>Messungen im 4-Kammerblick</u>	RAAes (mm <sup>2</sup> )
	RVAed (mm <sup>2</sup> )
	RVAes (mm <sup>2</sup> )
	LVAed (mm <sup>2</sup> )
	LVAes (mm <sup>2</sup> )
	TVDed (mm)
	RVFAC (%)

Die rechtsventrikuläre Fractional area change (RVFAC) ist ein Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion (Kittipovanonth et al., 2008). In einer Studie ermitteln López-Candales et al. (2006) einen Mittelwert von 45 ± 19 % bei ihrem erwachsenen Patientenkollektiv. Die RVFAC berechnet sich wie folgt:

$$RVFAC (\%) = (RVAed - RVAes) \cdot 100 / RVAed$$

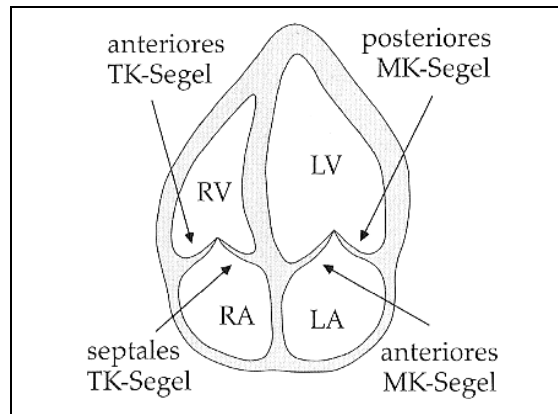


Abb. 8: Apikaler 4-Kammerblick (nach Wilkenshoff und Kruck, 2002)

### Messung subkostal

IVCmin (mm)=minimaler Durchmesser  
der Vena cava inferior

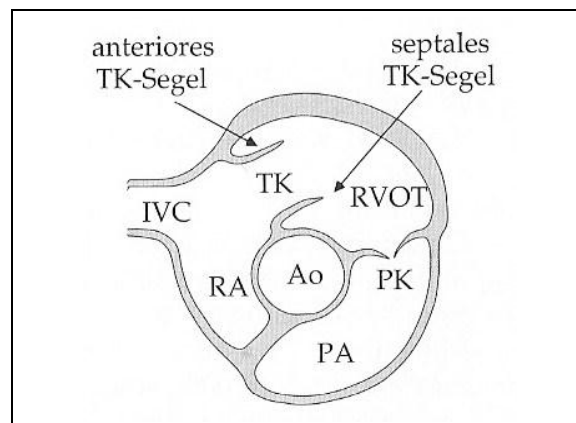


Abb. 9: Subkostaler 4-Kammerblick (nach Wilkenshoff und Kruck, 2002)

## 2) Doppler

### Basisdaten

oszillometrische Blutdruckmessung (mmHg)

Herzfrequenz (Schläge/min)

### Farbdoppler

PAVmax (m/s)=maximale Geschwindigkeit des  
Blutflusses in der PA

PA-VTI (cm)=Geschwindigkeits-Zeitintegral

Tei-Index (Tei a und Tei b) (ms) (Vonk et al.,  
2006; Wilenshoff und Kruck, 2002)

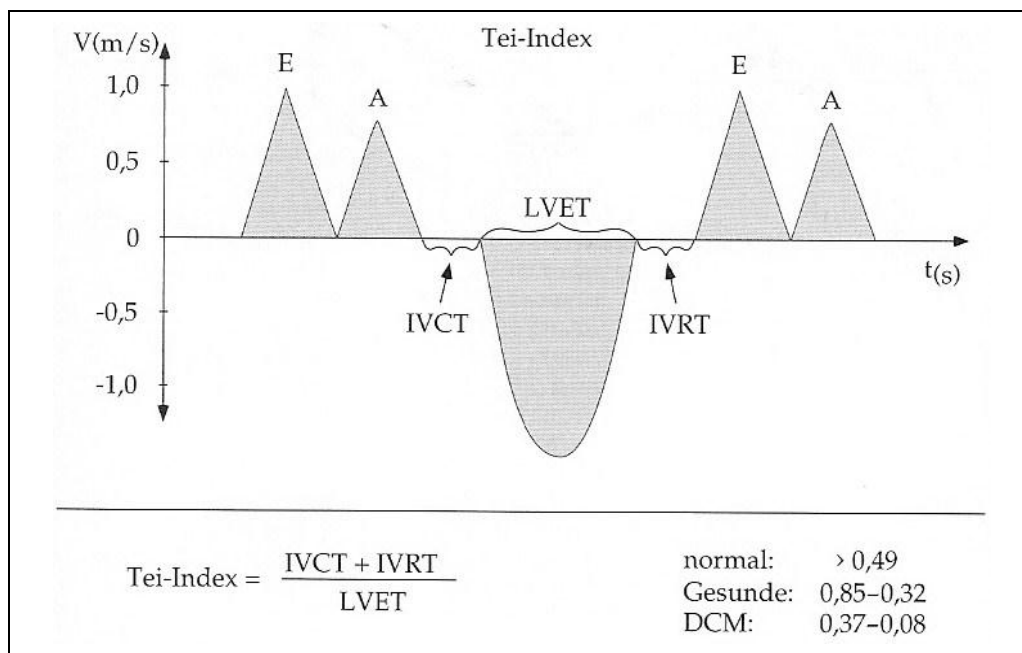


Abb. 10: Bestimmung des Tei-Index (nach Wilkenshoff und Kruck, 2002)

Der Tei-Index oder Myocardial Performance Index (MPI) wurde 1995 von Chuwa Tei eingeführt und dient als einfacher Globalindex zur Bewertung der Ventrikelfunktion (Tei, 1995). Für den Tei-Index konnte eine umgekehrte Korrelation zur systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels gezeigt werden. Voraussetzung hierfür ist ein Sinusrhythmus. Der Tei-Index ergibt sich aus der Summe der isovolumetrischen Kontraktionszeit (IVCT) und der Relaxationszeit (IVRT), dividiert durch die linksventrikuläre Auswurfzeit (LVET) (Abbildung 10 und Anhang).

Normwerte des Tei-Index für den linken Ventrikel (beim Erwachsenen) in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium:

NYHA I	< 0,45
NYHA II	0,45 - 0,55
NYHA III	0,55 - 0,65
NYHA IV	> 0,65

PI=Pulmonalinsuffizienz (Ved=enddiastolische Geschwindigkeit (m/s))

Der mittlere diastolische Druckgradient über der insuffizienten Pulmonalklappe lässt sich aus der enddiastolische Geschwindigkeit über die insuffiziente Pulmonalklappe nach der

vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnen, wonach der Druckgradient das Vierfache des Geschwindigkeitsquadrats beträgt ( $\Delta P = 4v^2$ ).

TI=Trikuspidalinsuffizienz ( $V_{max}$ =maximale Geschwindigkeit des Blutflusses (m/s))

TV=Trikuspidalklappeneinstrom: E-Welle (m/s)  
A-Welle (m/s)  
 $V_{mean}$  (m/s)

Fluss in der Vena cava inferior

MV=Mitralklappeneinstrom E-Welle (m/s)  
A-Welle (m/s)  
 $V_{mean}$  (m/s)

Ao asc  $V_{max}$ =maximale Geschwindigkeit in der Aorta ascendens (m/s)

Ao asc VTI=Geschwindigkeits-Zeit-Integral

VSD  $V_{max}$ =maximale Geschwindigkeit des Flusses über den VSD (m/s)

PDA  $V_{max}$ = maximale Geschwindigkeit des Flusses über den PDA (m/s)

In Tabelle 12 sind Doppler-Normmesswerte über den Herzklappen im Kindesalter dargestellt.

•	MK	1,0	(0,7-1,4)
•	TK	0,62	(0,5-0,9)
•	PK	0,84	(0,6-1,2)
•	AoK	1,52	(1,2-1,7)

Tab. 12: Doppler-Normalwerte für maximale Blutflussgeschwindigkeiten für Kinder (m/s) (nach Wilkenshoff und Kruck, 2002; angelehnt an Kisslo et al., 1986)

### Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte nicht-invasiv nach den klinischen Standards. Verwendet wurden Referenzwerte von Wühl et al. (2002). Die altersabhängigen Blutdruckgrenzwerte im Kindesalter sind der Tabelle 13 zu entnehmen (Cachat et al., 2004).

RR in mmHg	Mädchen			Jungen		
Alter (Jahre) / Perzentilen (%)	P50	P90	P95	P50	P90	P95
1	90/42	103/56	107/60	89/39	103/54	106/58
6	98/58	111/72	115/76	100/57	113/72	117/76
12	109/64	122/78	126/82	110/64	123/79	127/83
17	115/68	128/82	132/86	122/70	136/84	140/89

Tab. 13: Altersabhängige Blutdruckgrenzwerte im Kindesalter

### Laboranalysen

Die Laborparameter Hämoglobin und Hämatokrit dienen zur Diagnostik einer eventuellen Anämie- und Polyglobuliediagnostik bzw. zur Beurteilung von Störungen im Wasserhaushalt im Rahmen der PH. Die entsprechenden Analysen erfolgten im Labor der Universitätskinderklinik Bonn.

### Körperliche Untersuchung mit modifizierter NYHA-Klassifikation

Die häufigste funktionelle Klassifikation bezüglich kardialer Insuffizienz ist die Einteilung nach NYHA. Hauptsächlich ist sie etabliert zur Einstufung bei Linksherzinsuffizienz, doch sie findet ebenso Verwendung in der klinischen Schweregradeinteilung der PH (Herrera et al., 2008). Die körperliche Untersuchung umfasste die Inspektion des Hautkolorits, die Beurteilung des Atemmusters sowie die Palpation der Milz und der Leber. Diese kann in Folge der Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer PH rückstaubedingt vergrößert sein (Norris und Roland, 1994).

Bei älteren Kinder wurde außerdem der klinische Zustand in eine funktionelle Klassifikation eingestuft. Diese basiert auf der körperlichen Belastbarkeit der Patienten. Die Einteilung ist an der NYHA-Klassifikation der WHO angelehnt und in vier Stadien eingeteilt (NYHA I-IV). Neben den vier international verwendeten Klassen wurde zusätzlich eine Stufe zwischen zwei Stadien eingefügt. Somit ergeben sich Werte von 0-7, wobei die Zahl 0 „keine Angabe möglich“ entspricht, die Zahl 1 dem NYHA-Stadium I, die Zahl 2 dem Stadium I-II und entsprechend fortlaufend. Bei Kindern korreliert die Höhe des PAP nicht unbedingt mit dem Grad der NYHA-Klassifikation.

## **Synkope**

Auch Synkopen oder Präsynkopen, die bei etwa einem Drittel der Patienten mit PH auftreten, können ein erstes klinisches Zeichen einer PH sein. Dies ist am ehesten auf eine reduzierte kardiale Auswurfleistung zurückzuführen und in Folge einer zerebralen Minderperfusion, atrialen oder ventrikulären Arrhythmie oder rechtsventrikulären Ischämie zu sehen (Gomez et al., 2001).

## **Schmerzen**

Schmerzen bei PH-Patienten kommen zum einen dadurch zustande, dass aufgrund der rechtsventrikulären Hypertrophie ein erhöhter Sauerstoffbedarf besteht, der zu einer kardialen Ischämie und somit zu Beschwerden führt. Zum anderen führt auch der erhöhte rechtsventrikuläre systolische und vor allem enddiastolische Druck zu einer verminderten Koronarperfusion, die Schmerzsymptomatik verursachen kann (McGoan, 2001; Schranz, 2003).

## **6-Minuten-Gehtest (6-MWT)**

Dieser Test misst die Entfernung, die ein Patient mit selbst bestimmten Tempo, jedoch möglichst schnell, auf einem flachen Boden innerhalb der Zeitspanne von sechs Minuten gehen kann (6-Minuten-Gehstrecke). Der Test gibt eine Information über das submaximale Niveau der funktionellen Kapazität. Dabei evaluiert er alle Systeme, die unter Belastung involviert bzw. eingeschränkt sind, einschließlich Lunge, Herz- und Kreislauf, systemische und periphere Durchblutung, das Blut sowie neuromuskuläre Einheiten und Muskelstoffwechsel, ohne spezifische Aussagen über die Funktion einzelner Organe tätigen zu können (ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test, 2002).

Die Länge der zurückgelegten Strecke wurde am Ende der Untersuchung notiert. Desweiteren wurde pulsoxymetrisch transkutan die Sauerstoffsättigung vor und direkt nach der Untersuchung gemessen. Der 6-MWT war aufgrund körperlicher Behinderung oder zu geringen Alters nicht bei allen Patienten möglich.

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein guter Verlaufsparemeter v.a. vor und nach einer Intervention oder Umstellung der medikamentösen Therapie zur Beurteilung einer klinisch signifikanten Änderung.

Die durchschnittliche Gehstrecke lag in einer Studie mit 117 gesunden Männern und 173 gesunden Frauen bei 580 m für die Männer sowie bei 500 m für Frauen (Miyamoto

et al., 2000). Eine weitere Studie schloss 328 Kinder von vier bis elf Jahren ein. Es resultierte eine mittlere Gehstrecke von  $470 \pm 59$  m (Lammers et al., 2008).

## **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

#### **2.4.1.1 Für den retrospektiven Teil**

- PH, definiert als  $R_p/R_s \geq 0,3$  oder  $P_p/P_s \geq 0,8$  gemessen in Ruhe, vor Testung der pulmonalen vasodilatatorischen Reserve
- sowie ein anatomisch angeborener, nicht operativer Shunt-Defekt auf atrialer, ventrikulärer oder arterieller Ebene bei einer der folgenden Diagnosen:
  - partielle Lungenvenenfehlmündung
  - Vorhofseptumdefekt
  - Sinus-venosus-Defekt
  - Ventrikelseptumdefekt
  - atrioventrikulärer Septumdefekt
  - Truncus arteriosus communis
  - aortopulmonales Fenster
  - persistierender Ductus arteriosus
  - Kombinationen hiervon

#### **2.4.1.2 Für die Nachbeobachtungsstudie**

Dieselben PH-Patienten mit den in **2.4.1.1** aufgeführten Diagnosen, die sich entweder keiner interventionellen und/oder operativen Therapie unterzogen haben oder mit operativ korrigierten oder palliierten Shunt-Defekten, auch wenn ein signifikanter Restdefekt mit Links-Rechts-, Kreuz- oder Rechts-Links-Shunt im Rahmen einer Eisenmenger-Physiologie vorliegt.

### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

#### **2.4.2.1 Für den retrospektiven Teil**

- Nichtvorliegen der Einverständniserklärung
- Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des verantwortlichen Arztes eine Teilnahme an dem Untersuchungsvorhaben ausschließen



- mangelnde Kooperation
- Alkohol- oder sonstiger Substanzen-Missbrauch
- andere medizinische, psychologische oder soziale Umstände, die eine regelrechte Teilnahme an dem Untersuchungsvorhaben erschweren bzw. das Risiko für die Patienten selbst oder andere steigern
- anderweitige signifikante Lungenperfu-sionsquellen, die eine korrekte Erfassung und Berechnung des Lungenblutflusses und damit des Lungengefäßwiderstandes nicht erlauben wie
  - Zustand nach Glenn-Operation
  - Blalock-Taussig-Anastomose
  - signifikante Anzahl oder hämodynamisch relevante Größe von aortopulmonalen Kollateralgefäßen
- Obstruktion des pulmonalen Blutabflusses
  - Pulmonalvenen-Obstruktionen
  - Mitralklappen-Dysfunktionen
- Linksherzerkrankungen
  - Aorten- oder Mitralklappenerkrankungen (> leichtgradig)
  - restriktive oder kongestive Kardiomyopathie
  - pulmonal-kapillärer Wedge-Druck oder linksventrikulärer enddiastolischer Druck > 15 mmHg
  - symptomatische Koronararterienerkrankung
- Perikardrestriktion
- akut dekompensiertes Herzversagen innerhalb der letzten 30 Tage vor der Untersuchung
- Schlaganfall, Myokardinfarkt oder lebensbedrohliche Arrhythmie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Untersuchung
- BPD oder andere chronische Lungenerkrankungen

#### **2.4.2.2 Für die Nachbeobachtungsstudie**

Die bereits in 2.4.2.1 genannten folgenden Punkte:

- Nichtvorliegen der Einverständniserklärung

- Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des verantwortlichen Arztes eine Teilnahme an dem Untersuchungsvorhaben ausschließen
- mangelnde Kooperation
- Alkohol- oder sonstiger Substanzen-Missbrauch
- andere medizinische, psychologische oder soziale Umstände, die eine regelrechte Teilnahme an dem Untersuchungsvorhaben erschweren bzw. das Risiko für die Patienten selbst oder andere steigern

## **2.5 Abbruchkriterien**

Die Patienten bzw. die gesetzlichen Vertreter hatten das Recht, jederzeit und ohne Angaben von Gründen die Einwilligungserklärung während des Studienverlaufs zurückzuziehen, ohne dass dadurch irgendein Nachteil für sie entstand.

Andererseits stand dem verantwortlichen Arzt das Recht zu, den Patienten wegen neu aufgetretener Begleiterkrankungen, unerwünschter Ereignisse, dem Versagens einer bestehenden Therapie oder sonstiger Gründe, die im Interesse des Patienten liegen, von der Untersuchung auszuschließen. Diese umfassten u. a. klinisch relevante respiratorische, hämodynamische oder metabolische Instabilitäten, die aufgrund der PH im Verlauf zu Komplikationen führen konnten.

## **2.6 Statistik**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit der Version 14.0 des Statistikprogramms SPSS. Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Datenangabe als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (MW  $\pm$  SEM) des Gesamt-Patientenkollektivs. Vor der Durchführung statistischer Tests wurde auf Normalverteilung überprüft (Levene Test). Um Vergleiche durchführen zu können, wurden gepaarte und unabhängige T-Tests sowie Varianzanalysen durchgeführt und auf Signifikanz überprüft. Um diskontinuierliche Variablen in einen statistischen Zusammenhang bringen zu können, wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verwendet. Insbesondere wurde geprüft, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und dem Überleben der Patienten besteht oder nicht. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert  $\leq 0,05$  angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Retrospektive Analyse

Die Patienten unserer Studie sind zwischen 1991 und 2007 in der Abteilung für Kinderkardiologie der Universitätskinderklinik Bonn behandelt worden. Die Geburtsjahrgänge der Patienten reichen von 1978 bis 2004.

##### 3.1.1 Geschlecht

Bei Diagnosestellung waren 56,36 % der Patienten weiblich und 43,64 % männlich (Abb. 11). Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf das spätere Outcome ( $p=0,27$ ).

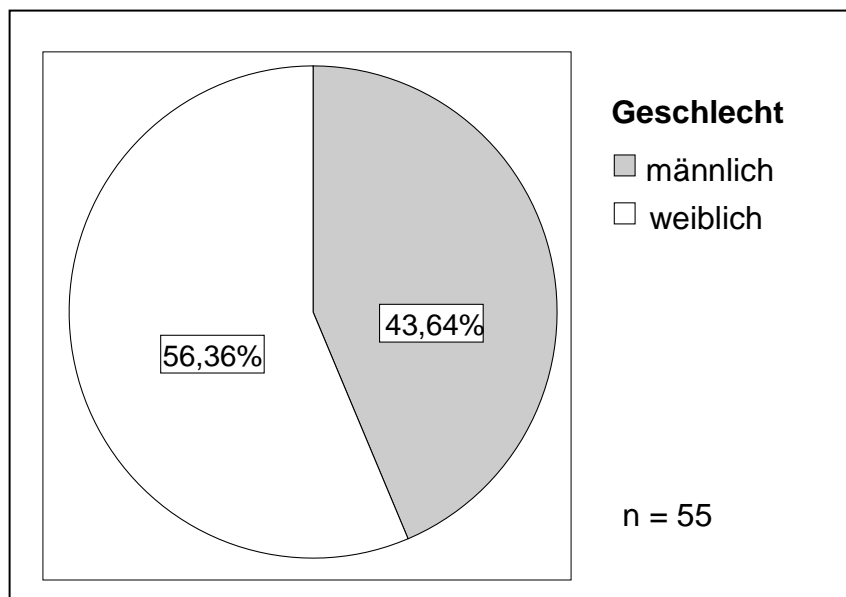


Abb. 11: Geschlechterverteilung bei Diagnosestellung (%)

##### 3.1.2 Metrische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung vor chirurgischer, interventioneller oder medikamentöser Therapie betrug  $3,97 \pm 0,85$  Jahre. Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt einen Tag, der älteste 25 Jahre alt.

Das Alter zum Diagnosezeitpunkt ergibt mit  $p=0,30$  keinen prognostischen Hinweis auf das Outcome.

Das Durchschnittsgewicht lag zu diesem Zeitpunkt bei  $13,39 \pm 2,25$  kg. Das entspricht einer Perzentilenwert von  $23,96 \pm 3,72$  %. Dieser Wert ist mit  $p=0,001$  signifikant verschieden zur 50. Perzentile.

Die Länge betrug  $82,65 \pm 5,28$  cm; dazu wurde ein Perzentilenwert von  $35,21 \pm 4,39$  % ermittelt. Dieser Wert ist ebenfalls mit  $p=0,001$  signifikant verschieden zur 50. Perzentile. Die Körperoberfläche betrug im Mittel  $0,53 \pm 0,06$  m<sup>2</sup>.

Weder Gewicht und Länge noch die entsprechenden Perzentilen oder die Körperoberfläche ergeben einen signifikanten Hinweis auf das spätere Outcome.

### 3.1.3 Häufigkeitsverteilung der vorliegenden Herzfehler

In Abbildung 12 ist die Verteilung der Herzfehler dargestellt. Dabei schließt das Vorhandensein eines Herzfehlers das Vorliegen eines weiteren nicht aus. Der häufigste Herzfehler, der insgesamt 33 Mal diagnostiziert wurde, war ein VSD. 28 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen PDA, 18 einen AVSD und bei neun Patienten wurde ein Shunt auf Vorhofebene in Form eines ASD diagnostiziert. Weitere Herzfehler wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst. Darunter fanden sich Double outlet right ventricles (4), Mitralinsuffizienzen (3), D-Transpositionen der großen Arterien (3), L- Transpositionen der großen Arterien (3), Aortenstenosen (2), ein unterbrochener Aortenbogen sowie jeweils einmal eine Mitralklappenstenose, eine hypoplastische Mitralklappe, ein Absent pulmonary valve Syndrom, eine totale Lungenvenenfehl- mündung sowie eine Pulmonalvenenstenose und ein Single Atrium. Die Zahlen in Klammern geben die Häufigkeit der jeweiligen Herzfehler an.

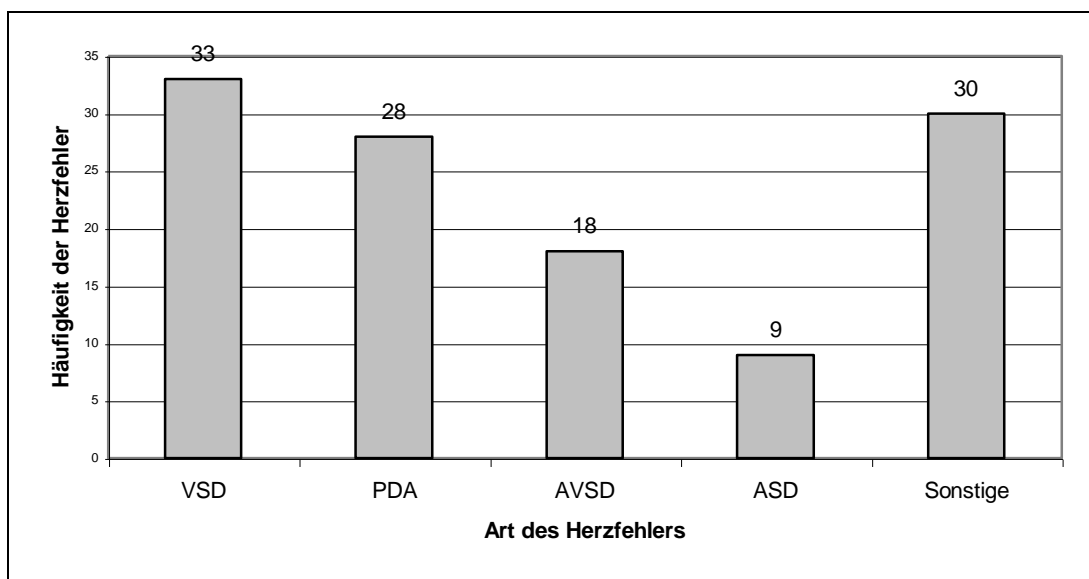


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Herzfehler unseres Patientenkollektivs

### 3.1.4 Klinische Untersuchung

	Häufigkeit	%
ja	22	47,8
nein	24	52,2
Gesamt	46	100,0

Tab. 14: Vorhandensein von Dyspnoe und/oder Tachypnoe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 47,8 % der Patienten dys- und/oder tachypnoeisch. Mit  $p=0,05$  kann ein signifikant schlechteres Outcomes bei einer bereits zum Diagnosezeitpunkt bestehenden Tachy- und/oder Dyspnoe beobachtet werden.

	Häufigkeit	%
zyanotisch	18	40,0
blass	5	11,1
unauffällig	20	44,4
ikterisch	2	4,4
Gesamt	45	100,0

Tab. 15: Vorliegendes Hautkolorit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

44,4 % der untersuchten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein rosiges Hautkolorit. 40,0 % waren zyanotisch, 11,1 % blass und 4,4 % ikterisch. Das Hautkolorit beim Ausgangsbefund hat keine signifikant prognostische Aussagekraft ( $p=0,14$ ).

	Häufigkeit	%
ja	17	48,6
nein	18	51,4
Gesamt	35	100,0

Tab. 16: Vorhandensein einer Trinkschwäche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

48,6 % der Kinder unseres Kollektivs wiesen eine Trinkschwäche auf. Eine bei Diagnosestellung vorhandene Trinkschwäche als klinischer Ausdruck einer beginnenden oder bestehenden Herzinsuffizienz ist kein signifikanter Marker für den weiteren Krankheitsverlauf ( $p=0,87$ ).

### 3.1.5 EKG-Auswertung

Die durchschnittliche Herzfrequenz der untersuchten Kinder lag bei  $120,3 \pm 4,7$  Schläge/min.

Die QRS-Dauer betrug  $78,65 \pm 3,32$  ms. Mit  $p=0,05$  korreliert eine verlängerte QRS-Dauer signifikant mit einem schlechteren Outcome der Patienten.

Die Gesamtzahl der Patienten in den folgenden Tabellen ergibt sich aus den dargestellten Zahlen sowie einer nicht explizit erwähnten Gruppe mit unbekanntem Outcome.

		Outcome		
		lebt	Verstorben	Gesamt
QRS-Dauer bei Diagnosestellung (ms)	40	0	1	1
	50	0	1	2
	60	1	4	7
	70	3	1	6
	74	1	0	1
	80	5	2	9
	82	1	0	1
	90	1	1	2
	96	1	0	1
	100	1	0	1
	102	1	0	1
	104	0	0	1
	110	0	0	1
	112	0	1	1
	120	1	0	1
130	0	0	1	
Gesamt		16	11	37

Tab. 17: QRS-Dauer bei Diagnosestellung in Bezug auf das spätere Outcome

Die Dauer vom Beginn der Kammererregung bis zum Ende der Erregungsrückbildung (QT-Zeit) dauerte  $295,9 \pm 8,8$  ms. Da diese frequenzabhängig betrachtet werden muss, wurde außerdem die korrigierte QT-Dauer (QTc) bestimmt. Diese betrug  $406,6 \pm 7,89$  ms. Die Werte für den Sokolow-Index des rechten Ventrikels betragen im Mittel  $2,22 \pm 0,19$  mV.

Bei unserem Studienkollektiv konnte außer der QRS-Dauer kein signifikanter Zusammenhang mit einem Auswertungsparameter des EKG -insbesondere auch nicht des Sokolow-Index- mit einem späterem Outcome beobachtet werden.

### 3.1.6 Echokardiografie-Auswertung

Der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (RVedD) lag bei  $15,71 \pm 1,24$  mm, die dazu gehörigen Perzentilen bei  $81,57 \pm 3,74$  %. Für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVedD) wurde ein Wert von  $25,67 \pm 1,61$  mm mit Perzentilen-Werten von  $48,24 \pm 6,47$  % ermittelt. Es konnte keine signifikante Korrelation zum Outcome eruiert werden.

Der Mittelwert der FS bei unserem Patientenkollektiv lag bei  $36,89 \pm 1,54$  % und somit im Normbereich. Es ergaben sich keine Signifikanzen bezüglich des Outcomes.

Durch die Druckerhöhung im Lungenkreislauf können konsekutiv eine Trikuspidal- und/oder Pulmonalinsuffizienz auftreten. Bei 19 der 55 untersuchten Patienten lag bei Diagnosestellung eine Trikuspidalinsuffizienz vor. Der Gradient über der Triskuspidal-klappe lag bei  $67,05 \pm 7,92$  mmHg. Die Schweregrade der TI wurden dreistufig aufgeteilt: Schweregrad 1 = gering, 2 = mäßig und 3 = ausgeprägt. Der Mittelwert betrug  $1,1 \pm 0,21$ , was als geringgradige TI einzustufen ist.

Analog der TI wurden die gleichen Parameter für die Pulmonalinsuffizienz bestimmt. Nur sieben der 55 Patienten wiesen bei Diagnosestellung eine PI auf. Der Gradient über diese betrug  $60,57 \pm 7,51$  mmHg. Der mittlere Schweregrad lag bei  $1,71 \pm 0,47$ , was einem mäßiggradigem Schweregrad entspricht.

Die Messungen des Schweregrades der PI ergaben mit  $p=0,03$  einen signifikanten Bezug zum späteren Outcome, wohingegen das Vorhandensein einer PI an sich oder der Gradient über der Pulmonalklappe in keinem Zusammenhang mit dem Outcome stehen. Je höher der initial bestehende Grad der PI, desto schlechter das spätere Outcome.

Die Gesamtzahl der Patienten in den folgenden Tabellen -auch weiterer Kapitel- ergibt sich aus den lebenden und verstorbenen Patienten sowie den Patienten, deren Outcome nicht bekannt ist. Diese sind in der Tabelle nicht explizit erwähnt.

	Outcome		Gesamt
	lebt	verstorben	
Vorhandensein einer PI bei Diagnosestellung	4	1	7
	17	11	40
Gesamt	21	12	47

Tab. 18: Pulmonalinsuffizienz bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome

		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Druckgradient über	35	1	0	1
Pulmonalklappe bei	48	0	0	1
Diagnosestellung (mmHg)	50	1	1	2
	70	1	0	1
	85	1	0	1
	86	0	0	1
Gesamt		4	1	7

Tab. 19: Druckgradient über der Pulmonalklappe bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome

		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Schweregrad der PI bei	keine Angabe	1	0	1
Diagnosestellung	gering	3	0	3
	ausgeprägt	0	1	3
Gesamt		4	1	7

Tab. 20: Schweregrad der Pulmonalinsuffizienz bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome

Für das Vorhandensein sowie den Druckgradienten und den Schweregrad der TI ergaben sich keine Signifikanzen bezüglich des späteren Outcomes.

		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Vorhandensein einer TI	ja	12	5	23
bei Diagnosestellung	nein	9	7	24
Gesamt		21	12	47

Tab. 21: Trikuspidalinsuffizienz bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome



		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Druckgradient über Trikuspidalklappe bei Diagnosestellung (mmHg)	30	0	0	1
	32	0	1	1
	35	1	0	1
	39	1	0	1
	40	0	1	1
	47	1	0	1
	48	0	0	1
	51	0	0	1
	53	1	0	1
	54	1	0	1
	60	1	0	1
	68	1	0	1
	80	1	0	2
	86	0	0	1
	90	1	0	1
	100	0	1	1
	111	0	1	1
170	1	0	1	
Gesamt		10	4	19

Tab. 22: Druckgradient über der Trikuspidalklappe bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome

		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Schweregrad der TI bei Diagnosestellung	keine Angabe	1	2	5
	gering	9	1	12
	mäßig	0	1	1
	ausgeprägt	1	1	3
Gesamt		11	5	21

Tab. 23: Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome

### 3.1.7 Oxymetrie und Hämodynamik

Bei Diagnosestellung wurde transkutan ein mittlerer  $SO_2$ -Wert von  $88,6 \pm 1,15$  % gemessen. Der daraufhin im Herzkatheter arteriell ermittelte Wert lag mit  $89,87 \pm 1,6$  % etwas höher und damit auch noch im Normbereich. Der zentralvenöse  $SO_2$ -Wert lag bei  $63,97 \pm 1,2$  %. Die Sauerstoffsättigung im Pulmonalarterien-Hauptstamm betrug  $78,1 \pm$

1,12 %, die in den Lungenvenen  $95,56 \pm 1,92$  %. Es wurde auch ein Wert im linken Atrium ermittelt, dieser lag bei  $96,16 \pm 0,53$  %.

Die in der HK Untersuchung arteriell ermittelten  $pCO_2$ -Werte lagen mit  $44,98 \pm 5,99$  mmHg im oberen Normbereich.

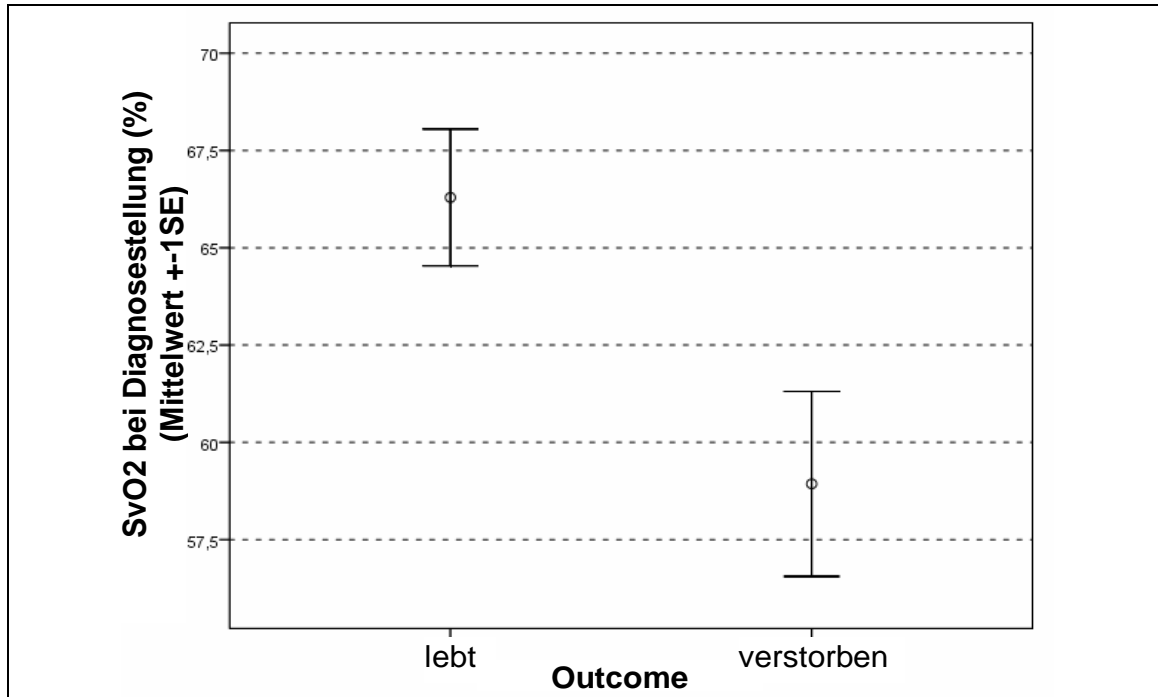


Abb. 13: SvO<sub>2</sub>-Werte bei Diagnosestellung dargestellt in Abhängigkeit vom Outcome

<b>SvO<sub>2</sub> bei Diagnosestellung im HK (%) * Outcome</b>				
		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
SvO <sub>2</sub> bei Diagnosestellung im HK (%)	<60	5	7	17
	>60	19	5	36
Gesamt		24	12	53

Tab. 24: Venöse Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Outcome

<b>Rechtsatrialer Druck bei Diagnosestellung im HK (mmHg) * Outcome</b>				
		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
RAP bei Diagnosestellung HK (mmHg)	<8	17	10	42
	>8	7	4	13
Gesamt		24	14	55

Tab. 25: Rechtsatrialer Druck in Abhängigkeit vom Outcome

Eine Aussage zur Signifikanz bezüglich des Outcomes ist nicht möglich, da diese Werte nur bei Kindern gemessen wurden, die nicht verstorben sind.

Die einzige Signifikanz oxymetrischer Parameter bezüglich des Outcomes war bei der Messung der venösen Sauerstoffsättigungswerte (SvO<sub>2</sub>-Werte) zu beobachten (p=0,02). Die SvO<sub>2</sub> betrug im Mittel 63,97 ± 1,20 %. Ein bei der Herzkatheteruntersuchung gemessener niedriger SvO<sub>2</sub>-Wert (<60 %) und ein rechtsatrialer Druck von > 8 mmHg bei Diagnosestellung korrelieren demnach mit einem schlechteren Outcome der Patienten (Abbildung 13, Tabellen 24 und 25).

Tabelle 26 zeigt die hämodynamischen Werte der Patienten, aufgeteilt in lebende sowie verstorbene Patienten, das Gesamtpatientenkollektiv und in der letzten Spalte die sich ergebenden Signifikanzen bezüglich des Outcomes. Keine Messung der in Tabelle 26 dargestellten Werte oder der berechneten Quotienten zeigt einen signifikanten Bezug zum Outcome unserer nachuntersuchten Patienten. Insbesondere erstaunt, dass nicht einmal die Höhe des Pulmonalarteriendrucks selbst vor Therapiebeginn oder das pulmonal-systemische Druck-, Fluss- oder Widerstandsverhältniss einen signifikanten Einfluss auf ein späteres Überleben der Patienten haben.

Der zentrale Venendruck bzw. rechtsatriale Druck beträgt 6,48 ± 0,39 mmHg. Der mittlere pulmonalarterielle systolische Druck (PAPS) des Gesamtpatientenkollektivs liegt bei 62,55 ± 2,46 mmHg, der diastolische (PAPD) bei 32,23 ± 3,84 mmHg, der mittlere (PAPM) bei 41,44 ± 1,86 mmHg. Das Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Widerstand (Rp/Rs) beträgt 0,64 ± 0,07, das Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Druck (Pp/Ps) 0,76 ± 0,04 und das von pulmonalem zu systemischem Fluss (Qp/Qs) 1,72 ± 0,20.

<b>Hämodynamische Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung</b>							
	lebt (n=24)		verstorben (n=14)		Gesamt (n=55)		Signifikanz
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
ZVD (RAP)	7,10	0,75	6,67	0,52	6,48	0,39	0,69
RVPS (mmHg)	69,54	3,65	75,08	4,03	69,02	2,29	0,35
RVEDP (mmHg)	8,54	0,77	8,08	0,66	7,92	0,41	0,69
PAPS (mmHg)	61,05	3,99	66,86	4,82	62,55	2,46	0,36
PAPD (mmHg)	26,77	3,09	36,21	4,03	32,23	3,84	0,07
PAPM (mmHg)	40,21	3,06	45,46	3,37	41,44	1,86	0,29
LAP (mmHg)	9,10	0,85	7,12	0,57	8,08	0,47	0,13
LVPS (mmHg)	79,50	4,24	74,83	4,73	75,27	2,38	0,49
LVEDP (mmHg)	9,25	0,70	7,33	0,86	8,17	0,43	0,10
Rp/Rs	0,69	0,12	0,70	0,15	0,64	0,07	0,96
Pp/Ps	0,75	0,08	0,84	0,07	0,76	0,04	0,42
Qp/Qs	1,44	0,17	2,32	0,72	1,72	0,20	0,14

Tab. 26: Hämodynamische Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung

Tabelle 27 zeigt insgesamt 16 durchgeführte Testungen, die bei 11 Patienten den Befund der noch vorhandenen Vasoreagibilität ergaben (Responder). Von diesen 11 Patienten lebten noch 7 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, 2 Patienten waren zu dem Zeitpunkt bereits verstorben. Das Outcome von 2 weiteren Respondern ist unbekannt. Die Testung erbrachte außerdem das Ergebnis von insgesamt 5 Non-Respondern, von denen bei der Nachuntersuchung 2 noch lebten, 2 verstorben waren und das Outcome von einem getesteten Patienten nicht mehr zu eruieren war. Es kann anhand dieser Werte keine signifikante Aussage über das Outcome gemacht werden ( $p=0,56$ ).

<b>Ergebnis der Vasoreagibilitätstestung bei Diagnosestellung</b>				
		Outcome		Gesamt
		lebt	verstorben	
Ergebnis der Testung	Responder	7	2	11
	Non-Responder	2	2	5
	nicht getestet	15	10	39
	Gesamt	24	14	55

Tab. 27: Ergebnis der Vasoreagibilitätstestung bei Diagnosestellung

### 3.1.8 NYHA-Stadium

In Abbildung 14 sind die NYHA-Stadien unserer Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dargestellt. Der Mittelwert der NYHA-Stadien beträgt  $3,76 \pm 2,08$ , was einem NYHA-Stadium II-III entspricht. Bei jeweils 12 unserer Patienten (entspricht 21,8 %) wurde der Schweregrad des Krankheitsbildes in NYHA II und II-III eingeteilt, bei 10 Kindern (entspricht 18,2 %) wurde ein NYHA Schweregrad III, bei 6 der Kinder NYHA III-IV (entspricht 10,9 %) festgestellt. 5 Kinder waren bereits bei Diagnosestellung im Stadium IV (entspricht 9,1 %) und 2 Kinder (entspricht 3,6 %) im Stadium I. Keiner unserer Patienten wurde in das Zwischenstadium I-II eingeteilt. Bei 8 Patienten (entspricht 14,5 %) konnte retrospektiv keine Einteilung in die NYHA-Klassifikation mehr erfolgen.

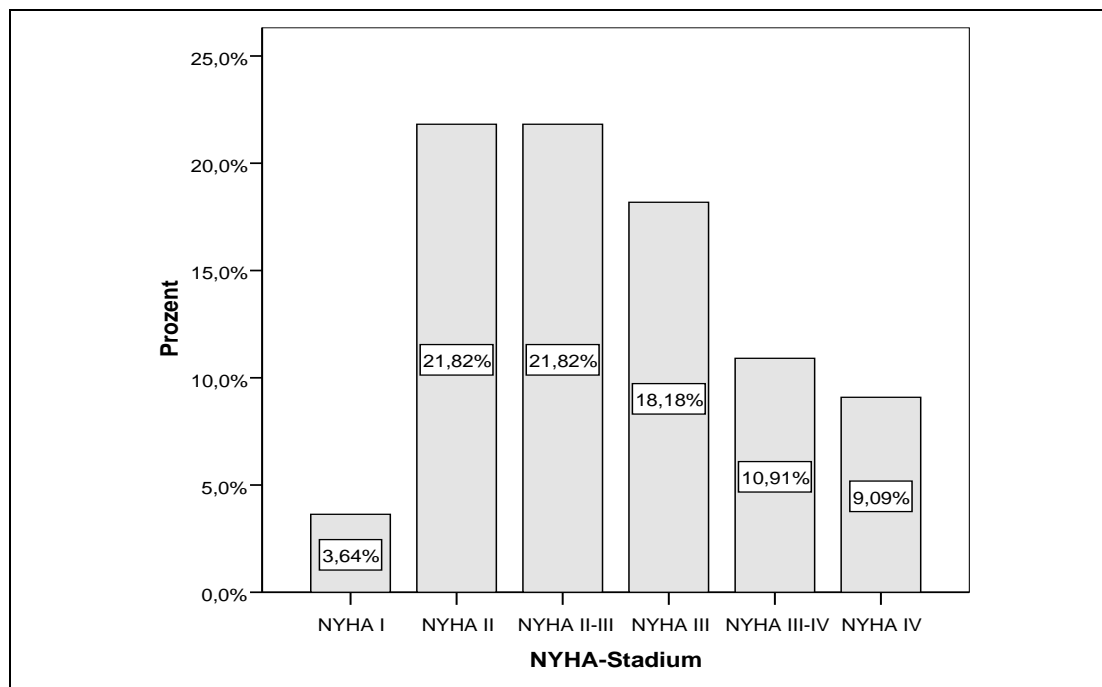


Abb. 14: Verteilung der NYHA-Stadien I-IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

### 3.1.9 Auswertung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Die Lungenperfusion war bei 1,9 % unserer Patienten vermindert, bei 38,5 % normal und bei 59,6 % der Kinder vermehrt. Es konnte bezüglich des Outcomes keine signifikante prognostische Aussage getätigt werden ( $p=0,27$ ).

Bei 7,7 % der Kinder wurden periphere Gefäßabbrüche beobachtet. Bei 92,3 % unserer Patienten konnte radiologisch eine bis in die Peripherie reichende Lungenperfusion

beobachtet werden. Auch von diesem Befund ist kein signifikanter Bezug zu einem späteren Krankheitsverlauf zu beobachten ( $p=0,47$ ).

Der durchschnittliche HTQ betrug  $0,57 \pm 0,01$  und korreliert nicht signifikant mit dem Outcome unserer Patienten.

### **3.1.10 Laborwerte**

In unserer Studie wurden Hämoglobinwerte von  $14,44 \pm 0,32$  und Hämatokritwerte von  $42,29 \pm 1,08$  ermittelt. Beide Parameter befinden sich demnach im Normbereich für Kinder und Jugendliche, so dass die Mittelwerte unseres Patientenkollektivs gegen eine Polyglobulie sprechen. Es gibt einen signifikanten Bezug sowohl des Hämoglobinwertes ( $p=0,03$ ) als auch des Hämatokritwertes ( $p=0,03$ ) bei Diagnosestellung in Bezug auf das Outcome. Somit korrelieren niedrige Hämoglobin- und Hämatokritwerte mit einem schlechteren Outcome.

### **3.1.11 Therapie**

#### **3.1.11.1 Medikamentöse Therapie**

In Abbildung 15 ist ersichtlich, wie sich die Medikamentenverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung darstellt. Die meisten der Patienten bekamen Kombinationen der in Abbildung 15 dargestellten Medikamente, beispielsweise im Rahmen einer bestehenden Herzinsuffizienz. 22 Patienten unseres Kollektivs erhielten Herzglykoside, mit Diuretika therapiert wurden 37 Patienten, davon 18 mit Schleifen- und/oder 19 mit Kalium-sparenden Diuretika. Um den pulmonalarteriellen Druck zu senken, wurde außerdem Sildenafil, Iloprost, Bosentan, NO und Sauerstoff in der dargestellten Häufigkeit verabreicht. Theophyllin wurde zur Verbesserung der Nierenperfusion sowie zur Atemantriebssteigerung und Reduktion der pulmonalen Obstruktion eingesetzt. Katecholaminpflichtig bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein Patient unseres Kollektivs.

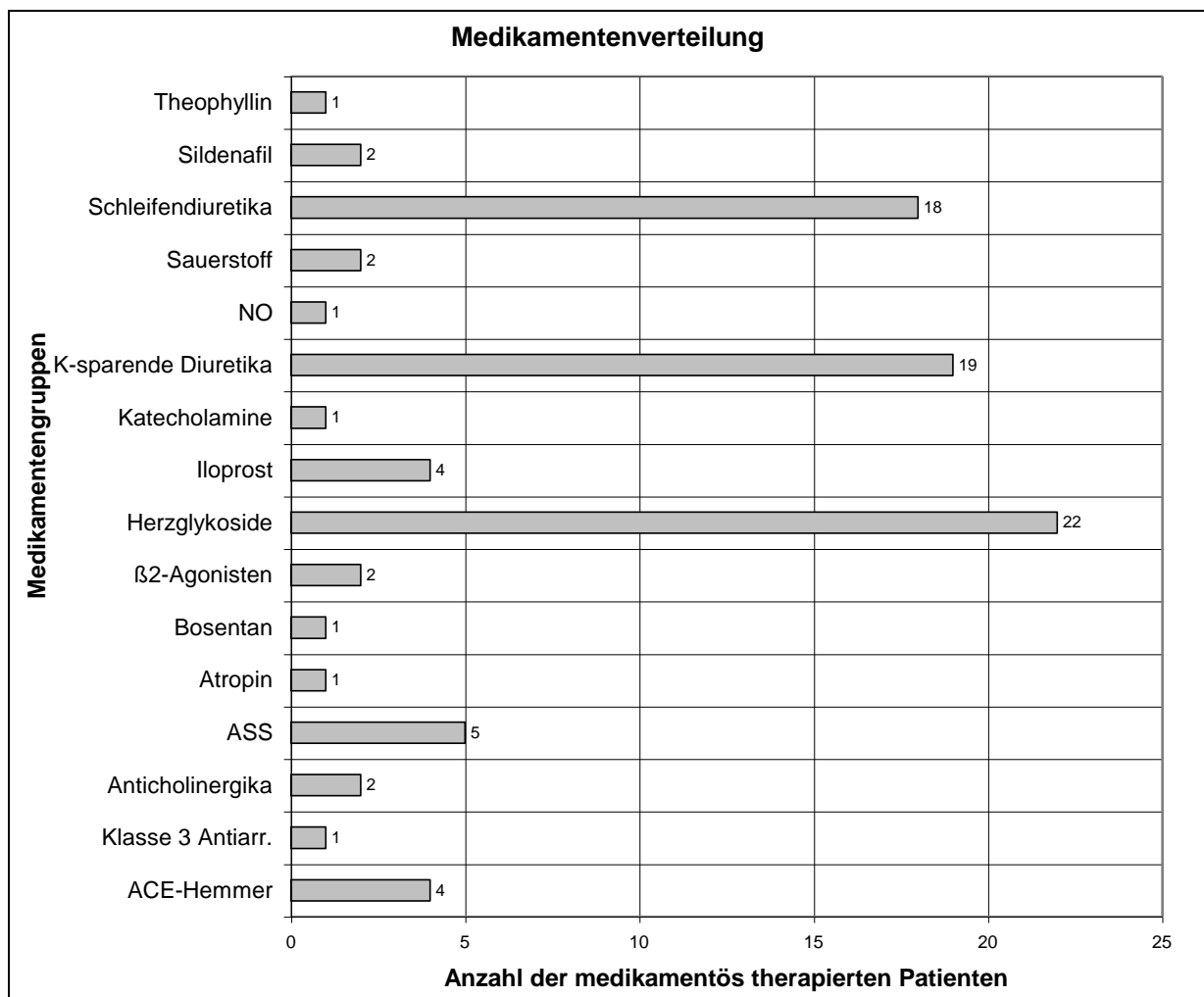


Abb. 15: Verteilung der Medikamentengruppen bei Diagnosestellung

### 3.1.11.2 Operationen

#### 3.1.11.2.1 Palliativer Ansatz

Das Durchschnittsalter für palliative Operationen betrug im Mittel  $1,61 \pm 1,09$  Jahre. Das Alter zum Zeitpunkt der palliativen Operation hat keinen signifikanten Bezug zum Outcome. Durchgeführt wurden eine Pulmonalarterienraffung bei einem und –bandings bei 5 Patienten.

#### 3.1.11.2.2 Kurativer Ansatz

Das Durchschnittsalter für Korrekturoperationen lag bei  $3,35 \pm 0,93$  Jahren. Analog zum palliativen Ansatz hat auch das Alter zum Zeitpunkt der korrigierenden Operation keinen signifikanten Bezug zum Outcome.

Insgesamt wurden 48 Korrekturoperationen und Interventionen durchgeführt. Davon entfielen vier auf den Verschluss eines ASD II durch Naht oder Patch, insgesamt 17 mal wurde ein VSD korrigiert, davon 13 ohne und 4 mit Fenestration, 20 PDA wurden okkludiert oder durchtrennt und 7 AVSD korrigiert. Um eine vollständige Kreislaufftrennung zu erzielen, kann in einem zweiten Schritt ein VSD-Verschluss mit fenestrierten Patch komplett verschlossen werden, wenn ein Abfall der PA Drucks erfolgt ist.

### 3.1.12 Todesalter und –zeitpunkt

Das Alter betrug zum Todeszeitpunkt  $3,96 \pm 1,96$  Jahre. Das geringste Sterbealter bei Patienten unseres Kollektivs betrug 0,02 Jahre, das höchste 17,70 Jahre.

Der häufigste Todeszeitpunkt war mit 33,33 % unmittelbar postoperativ sowie ohne Operation. Im postoperativen Verlauf, jedoch nicht im Krankenhaus direkt postoperativ, verstarben 16,67 % der Kinder. Präoperativ verstarben 8,33 % der Patienten, bei 8,33 % ist der Zeitpunkt nicht mehr feststellbar (siehe Abbildung 16).

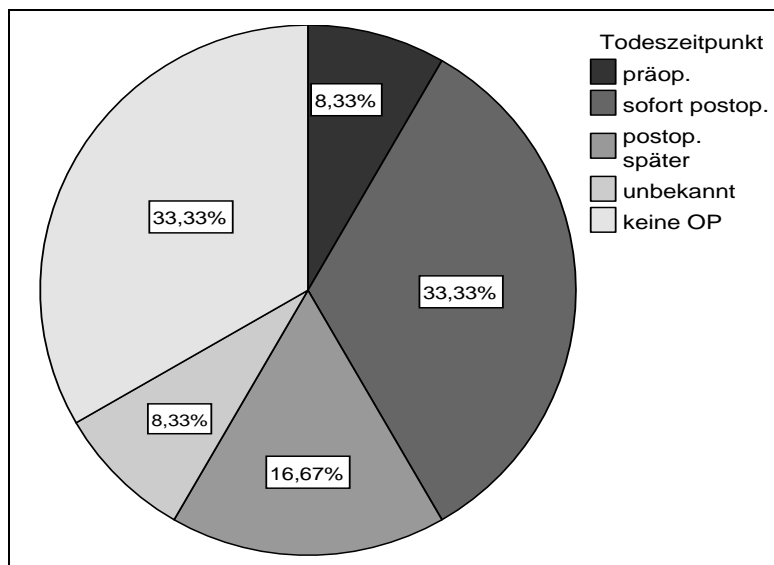


Abb. 16: Todeszeitpunkt der verstorbenen Patienten

## 3.2 Analyse der Nachbeobachtungsstudie

Zum Zeitpunkt der klinischen Nachuntersuchung lebten noch 24 der Patienten des Gesamtkollektivs (43,6 %), 14 waren verstorben (25,5 %), das Outcome von 17 Patienten (30,9 %) war trotz intensiver Nachforschungen aufgrund Umzugs, Arztwechsel oder Namenswechsel nicht mehr eruierbar (siehe Abbildung 17).



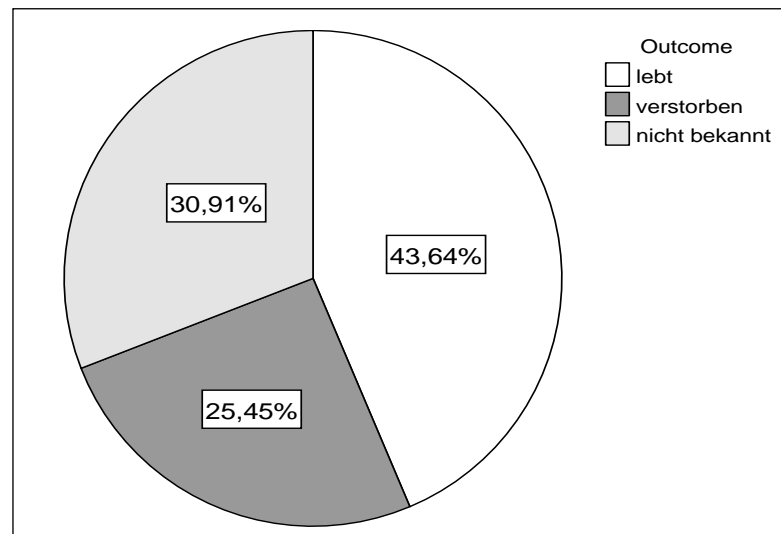


Abb. 17: Outcome unseres Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Von den 24 Patienten lehnten 13 eine Nachuntersuchung ab. Insgesamt wurden demnach 11 Patienten nachuntersucht, womit sich ein deutlich kleineres Patientenkollektiv als das zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab. Davon waren 36,4 % männlich und 63,6 % weiblich. Das Geschlechterverhältnis verhielt sich nicht signifikant anders als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ( $p=0,35$ ). Zum Zeitpunkt der klinischen Nachuntersuchung waren die Patienten zwischen 2,95 und 23,87 Jahre alt. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von  $12,85 \pm 2,21$  Jahren.

Bei der klinischen Nachuntersuchung konnte bei 5 der 11 der Patienten (45,5 %) eine bestehende PH festgestellt werden.

Das durchschnittliche Gewicht bei der NU betrug  $34,66 \pm 5,81$  kg. Auf die Perzentilen bezogen ergibt dies einen Wert von  $30,85 \pm 8,44$  %. Dieser Wert ist mit  $p=0,05$  signifikant verschieden bezogen auf die 50. Perzentile. Die Körperlänge der Patienten ergab einen Mittelwert von  $140,00 \pm 8,33$  cm. Dies entspricht einem Perzentilen-Wert von  $31,00 \pm 9,24$  %. Dieser Wert ist mit  $p=0,07$  nicht signifikant verschieden zur 50. Perzentile. Die Körperoberfläche entspricht einem mittleren Wert von  $1,19 \pm 0,13$  m<sup>2</sup>. Sowohl Gewicht ( $p=0,01$ ) also auch Länge ( $p=0,03$ ) und Körperoberfläche ( $p=0,02$ ) der Patienten sind wachstumsbedingt im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt signifikant angestiegen. Die Perzentilen von Gewicht ( $p=0,20$ ) und Körperlänge ( $p=0,65$ ) hingegen liegen nicht signifikant höher. Im Vergleich zum Normalkollektiv liegen sowohl die Gewichts- als auch die Längenperzentilen deutlich unter der 50. Perzentile (Tabelle 28).

	PH	n	MW	± SEM
Gewicht (kg)	ja	5	46,22	6,039
	nein	5	23,10	6,969
Gewichtspersentilen (%)	ja	5	24,70	13,056
	nein	5	37,00	11,467
Länge (cm)	ja	5	152,400	6,0877
	nein	4	124,500	14,5014
Längenpersentilen (%)	ja	5	25,800	10,0444
	nein	4	37,500	17,8536

Tab..28: Körpermaße der nachuntersuchten Patienten

### 3.2.1 Klinische Nachuntersuchung

	Häufigkeit	%
ja	3	27,3
nein	8	72,7
Gesamt	11	100,0

Tab. 29: Vorhandensein von Dyspnoe und/oder Tachypnoe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

	Häufigkeit	%
ja	4	36,4
nein	7	63,6
Gesamt	11	100,0

Tab. 30: Vorliegen einer Zyanose zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die oben aufgeführten Tabellen 29 und 30 zeigen die Häufigkeit des Vorkommens der Symptome Dyspnoe und/oder Tachypnoe sowie Zyanose. 27,3 % der Patienten zeigten bei der Nachuntersuchung eine Dys- und/oder Tachypnoe. Das sind 20,5 % weniger Patienten als bei Diagnosestellung. 36,4 % der Patienten waren bei der Nachuntersuchung zyanotisch. Somit sind 3,6 % weniger Patienten zyanotisch als vor Therapiebeginn.

Keiner der nachuntersuchten Patienten wies eine Hepatomegalie auf. Niemand gab eine Schmerzsymptomatik an.

### 3.2.2 EKG-Auswertung

Die durchschnittliche Herzfrequenz der nachuntersuchten Kinder lag bei  $78,73 \pm 4,43$  Schlägen/min. Es konnte eine signifikante Änderung der Herzfrequenz der Patientengruppen bei Diagnosestellung und Nachuntersuchung eruiert werden

( $p=0,007$ ). Mit zunehmendem Alter und Wachstum sinkt die Herzfrequenz jedoch ohnehin physiologisch ab.

Die QRS-Dauer betrug  $111,3 \pm 9,82$  ms ( $p=0,15$ ). Somit liegt die QRS-Dauer unseres Studienkollektivs über dem altersentsprechenden Normwert (Tabelle 8).

Die QT-Zeit wurde mit  $378,2 \pm 14,48$  ms ( $p=0,06$ ) gemessen. Bei der in unserer Studie ermittelten HF von 79 Schlägen/min beträgt der Normwert 338 ms, womit der von uns ermittelte Wert darüber liegt.

Die korrigierte QT-Dauer (QTc) betrug  $430,2 \pm 11,17$  ms ( $p=0,77$ ). Somit liegen die von uns evaluierten Daten im Normbereich (siehe auch Tabelle 9).

Die Bestimmung des Sokolow-Index für den rechten Ventrikel ergab einen Wert von  $2,71 \pm 0,44$  mV ( $p=0,74$ ) und ist somit deutlich erhöht.

Die Werte in Klammern hinter den jeweiligen Messwerten zeigen, dass bei keiner der ausgewerteten EKG-Parameter außer bei der Herzfrequenz ein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten besteht.

### 3.2.3 Echokardiografie-Auswertung

#### 3.2.3.1 Morphologie

	Häufigkeit	Anzahl	RL	LR	gekreuzt	kein Shuntfluss
<b>ASD</b>	27,3 %	3	1	2	0	0
<b>PFO</b>	18,2 %	2	1	0	0	1
<b>VSD</b>	36,4 %	4	0	2	2	0
<b>PDA</b>	0,0 %	0	0	0	0	0

Tab. 31: Bei Nachuntersuchung vorliegende Shuntverbindungen und Flussrichtungen über den Shunt

Bei der Nachuntersuchung wurden die Patienten auch auf bestehende Shuntverbindungen und entsprechenden Blutfluss über die Shuntverbindungen untersucht, siehe Tabelle 31.

Bei 9 von 11 Kindern konnte eine bestehende Shuntverbindung nachgewiesen werden. Am häufigsten lag mit 36,4 % ein VSD vor, in 27,3 % war ein ASD zu finden und in 18,2 % ein PFO. Ein PDA konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

1 von 11 Kindern wies zur Zeit der NU keinen Shuntfluss über eine bestehende Verbindung auf. In 4 Fällen lag ein Links-Rechts-Shunt vor, in 2 Fällen ein Kreuzshunt

und zweimal wurde ein Rechts-Links-Shunt im Rahmen einer Eisenmenger-Reaktion beobachtet.

Zum Zeitpunkt der NU konnte echokardiografisch bei keinem der Patienten ein Perikarderguss diagnostiziert werden.

Bei zwei der nachuntersuchten Patienten war das Septum abgeflacht, bei drei Patienten vorgewölbt. Die übrigen Patienten wiesen eine unauffällige Septumstellung auf.

Bei 8 Patienten konnte eine atemabhängige Variation der VCI beobachtet werden und bei einem Patienten eine pulssynchron und atemabhängige Variation.

### 3.2.3.2 Dimensionen und Messwerte

In den Tabellen 32-38 sind die während der Echokardiografie ermittelten Messwerte dargestellt. Die Tabellen sind unterteilt in Messwerte der rechten und linken Herzseite, in Vorhof und Kammer und sich den daraus ergebenden Indizes sowie in sonstige Messwerte. Unter den jeweiligen Tabellen sind die Abkürzungen erläutert.

#### Messwerte (2-D-Echokardiografie)

Die Tabellen 32-38 umfassen Messwerte des linken und rechten Vorhofs und Ventrikels sowie den Durchmesser der Vena cava inferior.

#### Linker Vorhof

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>LAAed (mm<sup>2</sup>)</b>	474	837	672	82,98
<b>LAAes (mm<sup>2</sup>)</b>	517	1590	1060,29	138,48

Tab. 32: Messwerte (2-D-Echokardiografie) - linker Vorhof

LAAed [mm<sup>2</sup>] = linksatriale Fläche enddiastolisch

LAAes [mm<sup>2</sup>] = linksatriale Fläche endsystolisch

### Linker Ventrikel

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>LVedD_senkrecht (mm)</b>	26	47,3	34,76	2,49
<b>LvedD_parallel (mm)</b>	30	61,7	44,43	2,91
<b>LV-EI_ed (mm)</b>	0,59	1,03	0,79	0,04
<b>LVUed_Endokard (mm)</b>	743	1300	982	100,85
<b>LVesD_senkrecht (mm)</b>	17,4	47	26,06	3,04
<b>LvesD_parallel (mm)</b>	20,9	56	35	4,63
<b>LV-EI_es (mm)</b>	0,71	2,4	1,41	0,18
<b>LVAed (mm<sup>2</sup>)</b>	715	3500	1738	276,66
<b>LVAes (mm<sup>2</sup>)</b>	380	2830	1219,5	219,17
<b>AKDed (mm)</b>	9,9	31,6	18,76	2,11

Tab. 33: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – linker Ventrikel

LVedD_senkrecht [mm] =	enddiastolischer Durchmesser des LV Querschnittbild in Höhe Papillarmuskelspitzen, senkrecht zum Septum
LVedD_parallel [mm]=	enddiastolischer Durchmesser des LV Querschnittbild in Höhe Papillarmuskelspitzen, parallel zu Septum
LV-EI_ed [mm] =	linksventrikulärer enddiastolischer Exzentrizitätsindex
LVUed_Endokard [mm] =	enddiastolischer Umfang des LV (Endokard) im Querschnittsbild in Höhe der Papillarmuskelspitzen
LVesD_senkrecht [mm] =	endsystolischer Durchmesser des LV Querschnittbild, senkrecht zum Septum
LVesD_parallel [mm] =	endsystolischer Durchmesser des LV Querschnittbild, parallel zum Septum
LV-EI_es [mm] =	linksventrikulärer endsystolischer Exzentrizitätsindex
LVAed [mm <sup>2</sup> ] =	linksventrikuläre Fläche enddiastolisch
LVAes [mm <sup>2</sup> ] =	linksventrikuläre Fläche endsystolisch
AKDed [mm] =	enddiastolischer Aortenklappendurchmesser

Der senkrecht zum Septum gemessene LVedD beträgt im Mittel  $34,76 \pm 2,49$  mm, der parallele  $44,43 \pm 2,91$  mm. Der senkrecht zum Septum gemessene LVesD beträgt im Mittel  $26,06 \pm 3,04$  mm, der parallele  $35,0 \pm 4,63$  mm. Der LV-Eled beträgt im Mittel  $0,79 \pm 0,04$  mm, das Minimum beträgt 0,59 mm, das Maximum unseres Patientenkollektivs 1,03 mm. Da LV-Eled < 1 liegt dieser im Normbereich. Der LV-Eles wird im Mittel mit  $1,41 \pm 0,19$  mm gemessen, wobei der kleinste gemessene Wert 0,7 mm und der größte 2,4 mm betragen. Ein LV-Eles mit einem Wert > 1 weist auf eine PH bedingte geometrische Asymmetrie des linken Ventrikels in der Systole hin.

### Perzentilen LV, Aortenklappe und Fractional shortening

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>LVedD_Perzentilen (%)</b>	1,5	97	26,5	13,92
<b>LVesD_Perzentilen (%)</b>	17,5	98,5	72,94	12,83
<b>AKD_Perzentilen (%)</b>	6,5	98,5	39,38	12,73
<b>FS (%)</b>	25	70	40,78	4,65

Tab. 34: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – Perzentilen linker Ventrikel und FS

LVedD\_Perzentilen = Perzentilen des LV enddiastolischen Durchmessers  
 LVesD\_Perzentilen = Perzentilen des LV endsystolischen Durchmessers  
 AKD\_Perzentilen = Perzentilen des Aortenklappendurchmessers  
 FS [%] = Fractional shortening

Die Fractional shortening (FS) beträgt im Mittel  $40,78 \pm 4,65$  % und liegt damit im Normbereich.

### Rechter Vorhof

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>RAAed (mm<sup>2</sup>)</b>	639	1470	1037	180,69
<b>RAAes (mm<sup>2</sup>)</b>	503	1920	1083,6	152,73

Tab. 35: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – rechter Vorhof

RAAed [mm<sup>2</sup>] = rechtsatriale Fläche enddiastolisch  
 RAAes [mm<sup>2</sup>] = rechtsatriale Fläche endsystolisch

### Rechter Ventrikel

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>RVAed (mm<sup>2</sup>)</b>	715	4940	2058,1	432,93
<b>RVAes (mm<sup>2</sup>)</b>	373	3010	1286,8	296,82
<b>RvesD_senkrecht (mm)</b>	7,4	31,4	21,9	7,37
<b>RvedD_senkrecht (mm)</b>	10,9	37	24,26	3,11
<b>PKDed (mm)</b>	16	33,2	23,6	2,19
<b>MPADed (mm)</b>	10,5	32,9	21,37	2,33
<b>LPA_Durchmesser (mm)</b>	8,1	18,8	12,3	1,67
<b>RPA_Durchmesser (mm)</b>	6,3	18,8	12,26	1,44

Tab. 36: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – rechter Ventrikel

RVAed [mm<sup>2</sup>] = rechtsventrikuläre Fläche enddiastolisch  
 RVAes [mm<sup>2</sup>] = rechtsventrikuläre Fläche endsystolisch  
 RvesD\_senkrecht [mm] = endsystolischer Durchmesser des RV Querschnittbild, senkrecht zum Septum

RVedD\_senkrecht [mm] = enddiastolischer Durchmesser des RV Querschnittbild, senkrecht zum Septum

PKDed [mm] = Durchmesser Pulmonalklappe enddiastolisch

MPADed [mm] = enddiastolischer Durchmesser des Pulmonalarterienhauptstamms

LPA\_Durchmesser [mm] = Durchmesser der linken Pulmonalarterie

RPA\_Durchmesser [mm] = Durchmesser der rechten Pulmonalarterie

### Rechter Ventrikel

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>RVFAC (%)</b>	-2,03	65,14	37,97	6,11
<b>MPAD_Perzentilen (%)</b>	3	82,5	36	9,72

Tab. 37: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – Perzentilen und RVFAC rechter Ventrikel

RVFAC [%] = rechtsventrikuläre Fractional area change

MPAD\_Perzentilen = Perzentilen des des Pulmonalarterienhauptstamms

Der Mittelwert der rechtsventrikuläre Fractional area change (RVFAC) unseres Patientenkollektivs beträgt  $37,97 \pm 6,11$  % und liegt somit im Normbereich.

### Sonstige Messwerte

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>IVCD_minimal (mm)</b>	8	17	13,38	1,11

Tab. 38: Messwerte (2-D-Echokardiografie) – sonstige Messwerte

IVCD\_minimal (mm) = subcostale Messung des minimalen Durchmessers der Vena cava inferior knapp unterhalb der Einmündung der Lebervenen

### 3.2.3.3 Doppleruntersuchung

Tabelle 39 zeigt sämtliche im Doppler gemessenen Werte. Unter der Tabelle sind die Abkürzungen erläutert.

	Minimum	Maximum	MW ±	SEM
<b>PAV_max (m/s)</b>	0,9	2,1	1,4	0,1
<b>PA_VTI (cm)</b>	17,0	55,3	26,5	3,7
<b>RVOT ET Tei-b (ms)</b>	221,8	517,0	335,2	30,3
<b>Tei-a (ms)</b>	290,0	588,0	388,3	35,8
<b>Tei-Index</b>	-0,1	0,7	0,2	0,2
<b>TV_E-Welle (m/s)</b>	0,5	1,3	0,9	0,1
<b>TV_A-Welle (m/s)</b>	0,4	1,1	0,7	0,1
<b>TV_Vmean (m/s)</b>	0,4	0,8	0,5	0,1
<b>MV_E-Welle (m/s)</b>	0,4	1,4	0,9	0,1
<b>MV_A-Welle (m/s)</b>	0,5	1,3	0,8	0,1
<b>MV_Vmean (m/s)</b>	0,4	0,9	0,5	0,1
<b>Aorta ascendens_Vmax (m/s)</b>	0,8	1,8	1,3	0,1
<b>Aorta ascendens_VTI (cm)</b>	16	30	24,1	1,5

Tab. 39: Messwerte im Doppler bei Nachuntersuchung

- PAV\_max (m/s) = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses in der Pulmonalarterie
- PA\_VTI (cm) = Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Pulmonalarterie
- RVOT\_ET Tei-b (ms) = Ejektionszeit, Messung in RVOT unterhalb der PK für Tei-Index, b-zeitintervall, Messung über sechs Schläge
- Tei-a (ms) = a-Zeitintervall [ms] für Tei-Index, Mittelwert über 5 Schläge
- Tei-Index =  $(ICT+IRT) / ET = Tei\ a - Tei\ b / Tei\ b$
- TV\_E-Welle (m/s) = Trikuspidalklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, E-Welle
- TV\_A-Welle (m/s) = Trikuspidalklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, A-Welle
- TV\_Vmean (m/s) = Trikuspidalklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, mean velocity
- MV\_E-Welle (m/s) = Mitralklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, E-Welle
- MV\_A-Welle (m/s) = Mitralklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, A-Welle
- MV\_Vmean (m/s) = Trikuspidalklappeneinstrom, Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel, mean velocity
- Aorta ascendens\_Vmax (m/s) = maximale Geschwindigkeit in der Aorta ascendens
- Aorta ascendens\_VTI (cm) = Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Aorta ascendens



Der Tei-Index beträgt im Mittel  $0,18 \pm 0,24$  und entspricht somit einem NYHA-Stadium I.

### Pulmonalinsuffizienz

	Häufigkeit	%
Keine	2	20,0
Grad I	7	70,0
Grad II	1	10,0
Grad III	0	0
Gesamt	10	100,0

Tab. 40: Grad der Pulmonalinsuffizienz bei Nachuntersuchung

Tabelle 40 enthält, soweit vorhanden, den gemessenen Grad der Pulmonalinsuffizienz. Während bei Diagnosestellung 14,9 % der Patienten eine PI aufwiesen, ist diese nun in 80 % der Fälle zu beobachten. 2 der nachuntersuchten Patienten haben keine PI, 7 eine erst- und 1 Patient eine zweitgradige PI. Eine drittgradige PI ist bei keinem der Patienten zu beobachten.

	Minimum	Maximum	MW	± SEM
<b>PI_Vmax (m/s)</b>	0,60	3,40	1,89	0,39

Tab. 41: PI\_Vmax = maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit über der insuffizienten Pulmonalklappe

Weiterhin wurde die enddiastolische Maximalgeschwindigkeit über die insuffiziente Pulmonalklappe bestimmt. Die gemessenen Werte zeigt Tabelle 41. Die enddiastolische Maximalgeschwindigkeit betrug im Mittel  $1,89 \pm 0,39$  m/s und der daraus ermittelte mittlere diastolische Druckgradient betrug 14,29 mmHg.

### Trikuspidalinsuffizienz

	Häufigkeit	Gültige Prozente
<b>Keine</b>	0	0
<b>Grad I</b>	7	70,0
<b>Grad I-II</b>	2	20,0
<b>Grad II</b>	1	10,0
<b>Grad III</b>	0	0
<b>Gesamt</b>	10	100,0

Tab. 42: Grad der Trikuspidalinsuffizienz bei Nachuntersuchung

In Tabelle 42 ist der gemessene Grad der Trikuspidalinsuffizienz aufgeführt, soweit vorhanden. Bei dem Patientenkollektiv der retrospektiven Untersuchung lag eine TI

initial bei 48,9 % der Patienten vor. Bei der Nachuntersuchung konnte bei 100 % der Patienten eine TI nachgewiesen werden. Am häufigsten war die milde erstgradige TI bei 7 der untersuchten Kinder zu finden, 2 wiesen eine TI Grad I-II und ein Patient eine TI zweiten Grades auf. Eine hochgradige TI Grad III konnte nicht beobachtet werden.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	± SEM
<b>TI_Vmax (m/s)</b>	2,00	6,20	3,47	0,46
<b>Druckgradient_TI (mmHg)</b>	16,00	153,76	55,94	15,07

Tab. 43: TI\_Vmax und Druckgradient

TI\_Vmax = maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit über der insuffizienten Trikuspidalklappe

Druckgradient\_TI (mmHg) = maximaler Druckgradient über der insuffizienten Trikuspidalklappe

Weiterhin wurde die maximale Geschwindigkeit über der insuffizienten Trikuspidalklappe gemessen. Diese lag bei  $3,47 \pm 0,46$  m/s. Der mittlere diastolische Druckgradient über der insuffizienten Trikuspidalklappe lag bei  $55,94 \pm 15,07$  mmHg. Die Werte sind in Tabelle 43 angeführt.

Der Fluss in der Vena cava inferior war bei allen nachuntersuchten Patienten physiologisch, d. h. antegrad, biphasisch, mit systolisch diastolischer Varianz sowie mit Flusszunahme bei Inspiration.

### 3.2.3.4 Blutdruckmessung

Die Tabellen 44-48 stellen die nicht-invasiv gemessenen arteriellen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und die entsprechenden Perzentilenwerte bezogen auf die mittleren Blutdruckwerte unserer nachuntersuchten Patienten insgesamt sowie aufgeteilt nach Geschlecht dar (Wühl et al., 2008)

#### Arterielle Blutdruckwerte

	Minimum	Maximum	MW	± SEM
Arterieller Blutdruck systolisch (mmHg)	93	127	110,8	3,9
Arterieller Blutdruck diastolisch (mmHg)	38	71	55,4	5,0

Tab. 44: Arterielle Blutdruckwerte der nachuntersuchten Jungen und Mädchen gesamt

Die NIBP-Messung ergaben einen Mittelwert von  $110,8 \pm 3,9$  mmHg systolisch und  $55,4 \pm 5,0$  mmHg diastolisch unabhängig vom Geschlecht. Bezogen auf das mittlere Alter von  $12,9 \pm 2,2$  Jahren der gesamten nachuntersuchten Patienten liegt der systolische Wert auf der 50. Perzentile, der diastolische Wert darunter.

#### Arterielle Blutdruckwerte

	Minimum	Maximum	MW	± SEM
Arterieller Blutdruck systolisch (mmHg)	93	120	106,5	13,5
Arterieller Blutdruck diastolisch (mmHg)	41	67	54,0	13,0

Tab. 45: Arterielle Blutdruckwerte der nachuntersuchten Jungen

Perzentilen bezogen auf den systolischen Mittelwert (%)	Perzentilen bezogen auf den diastolischen Mittelwert (%)
10.-25.	<1.

Tab. 46: Perzentilen der arteriellen Blutdruckwerte der nachuntersuchten Jungen

Bei den Jungen liegt der Mittelwert der Blutdruck-Messung systolisch bei  $106,5 \pm 13,5$  mmHg, diastolisch bei  $54,0 \pm 13,0$  mmHg. Somit liegen die angeführten Blutdruckwerte auf der 10.-25. Perzentile systolisch, diastolisch <1. Perzentile.

#### Arterielle Blutdruckwerte

	Minimum	Maximum	MW	± SEM
Arterieller Blutdruck systolisch (mmHg)	102	127	112,2	3,8
Arterieller Blutdruck diastolisch (mmHg)	38	71	55,8	5,9

Tab. 47: Arterielle Blutdruckwerte der nachuntersuchten Mädchen

Perzentilen bezogen auf den systolischen Mittelwert (%)	Perzentilen bezogen auf den diastolischen Mittelwert (%)
50.	<1.

Tab. 48: Perzentilen der arteriellen Blutdruckwerte der nachuntersuchten Mädchen

Entsprechende Werte für Mädchen liegen systolisch bei  $112,2 \pm 3,8$  mmHg im Mittelwert und diastolisch bei  $55,8 \pm 5,9$  mmHg. Hierbei entspricht der systolische Wert der 50. Perzentile, der diastolische liegt unterhalb der 1. Perzentile.

### 3.2.4 Laborwerte

Bei der Nachuntersuchung wurden mittlere Hämoglobinwerte von  $15,12 \pm 1,38$  und Hämatokritwerte von  $44,01 \pm 4,66$  ermittelt. Da sich wie bereits in der retrospektiven Auswertung beide Laborparameter im Normbereich für Kinder und Jugendliche befinden, ist weder von dem Vorliegen einer Polyglobulie noch von dem einer Anämie auszugehen.

Es ergibt sich keine signifikante Änderung weder des Hb-Werts ( $p=0,33$ ) noch des Hkt-Werts ( $p=0,35$ ) im Vergleich zum Vorbefund.

### 3.2.5 NYHA-Stadium

In Abbildung 18 ist die Häufigkeitsverteilung der NYHA-Stadien unserer nachuntersuchten Patienten grafisch dargestellt. Das hierbei am häufigsten eruierte NYHA-Stadium ist das Stadium I mit 36,4 %, der Anteil bei Diagnosestellung war 3,6 %. Dies bedeutet, dass mehr als ein Drittel aller nachuntersuchten Patienten und damit zehnmal mehr als noch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch unter körperlicher Belastung beschwerdefrei sind. Den zweithöchsten Anteil bei der NU macht mit 27,3 % das NYHA-Stadium III-IV aus und hat sich damit von 10,9 % um einen Anteil von 16,4 % erhöht. Die Stadien I-II, II, II-III und III machen bei der NU jeweils einen Anteil von 9,1 % aus. Bei Diagnosestellung befanden sich keine Kinder mit PH im Stadium I-II, 21,8 % der Patienten im Stadium II und ebenso viele im Stadium II-III. Der Anteil der Patienten im Stadium II und II-III hat sich entsprechend um einen prozentualen Anteil von 12,7 % vermindert. Auch sind bei der NU weniger Patienten mit NYHA III vertreten; bei Diagnosestellung waren es mit 18,2 % noch doppelt so viele. Patienten im Stadium IV sind bei der NU nicht vertreten. Bei Diagnosestellung befanden sich noch 9,1 % der Patienten im Stadium IV.

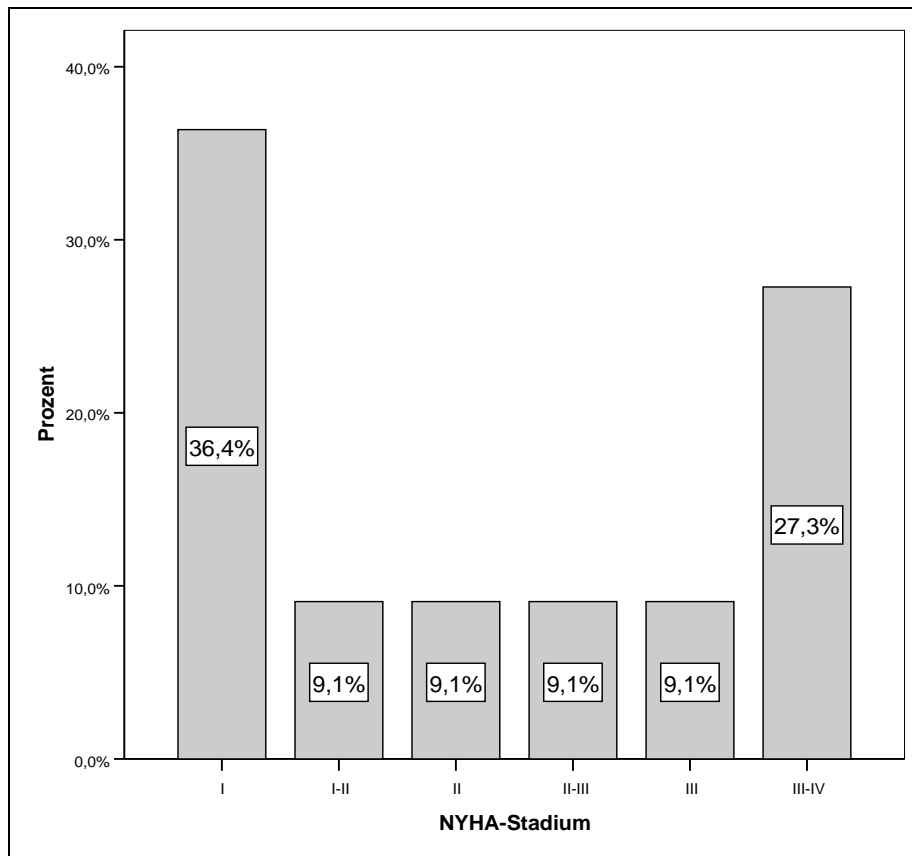


Abb. 18: Verteilung der NYHA-Stadien bei Nachuntersuchung

### 3.2.6 6-Minuten-Gehtest und transkutane Sauerstoffsättigung

Die mittlere Gehstrecke lag bei  $415,4 \pm 46,0$  m, die minimale Gehstrecke bei 165 m, die maximale bei 540 m. Da unzureichende Referenzwerte im Kindesalter für die 6-Minuten-Gehstrecke existieren und unser Patientenkollektiv  $12,85 \pm 2,21$  Jahre alt ist, sind die mittleren Gehstreckenwerte sowohl orientierend an den Streckenwerten einer Studie mit vier- bis elfjährigen Kinder als auch mit denen im Erwachsenenalter als im unteren Normbereich zu interpretieren. Das bedeutet, sie liegen unterhalb des Mittelwerts, aber noch im Bereich des angegebenen Standardfehlers.

Die Messung der Sauerstoffsättigung vor und 10 min nach dem 6-MWT gibt Auskunft über die pulmonale Funktion aufgrund der strukturellen Veränderungen und des erhöhten Sauerstoffbedarfs im Rahmen einer PH. Die  $SO_2$  vor der Belastung lag bei  $91,80 \pm 3,26$  %. Nach dem Gehtest konnte ein Absinken der  $SO_2$  auf  $81,71 \pm 5,20$  % beobachtet werden. Keiner der Patienten hatte während des 6-MWT Sauerstoffbedarf. Es ergibt sich somit vor und nach Durchführung des 6-MWT keine signifikante Änderung

der  $SO_2$  ( $p=0,12$ ). Auch der Vergleich der  $SO_2$  in Ruhe bei Diagnosestellung und bei der NU ist nicht signifikant ( $p=0,57$ ).

Die Abbildung 19 zeigt die  $SO_2$ -Werte des Gesamtpatientenkollektivs bei Diagnosestellung und bei der NU sowie den  $SO_2$ -Abfall nach Durchführung des 6-MWT.

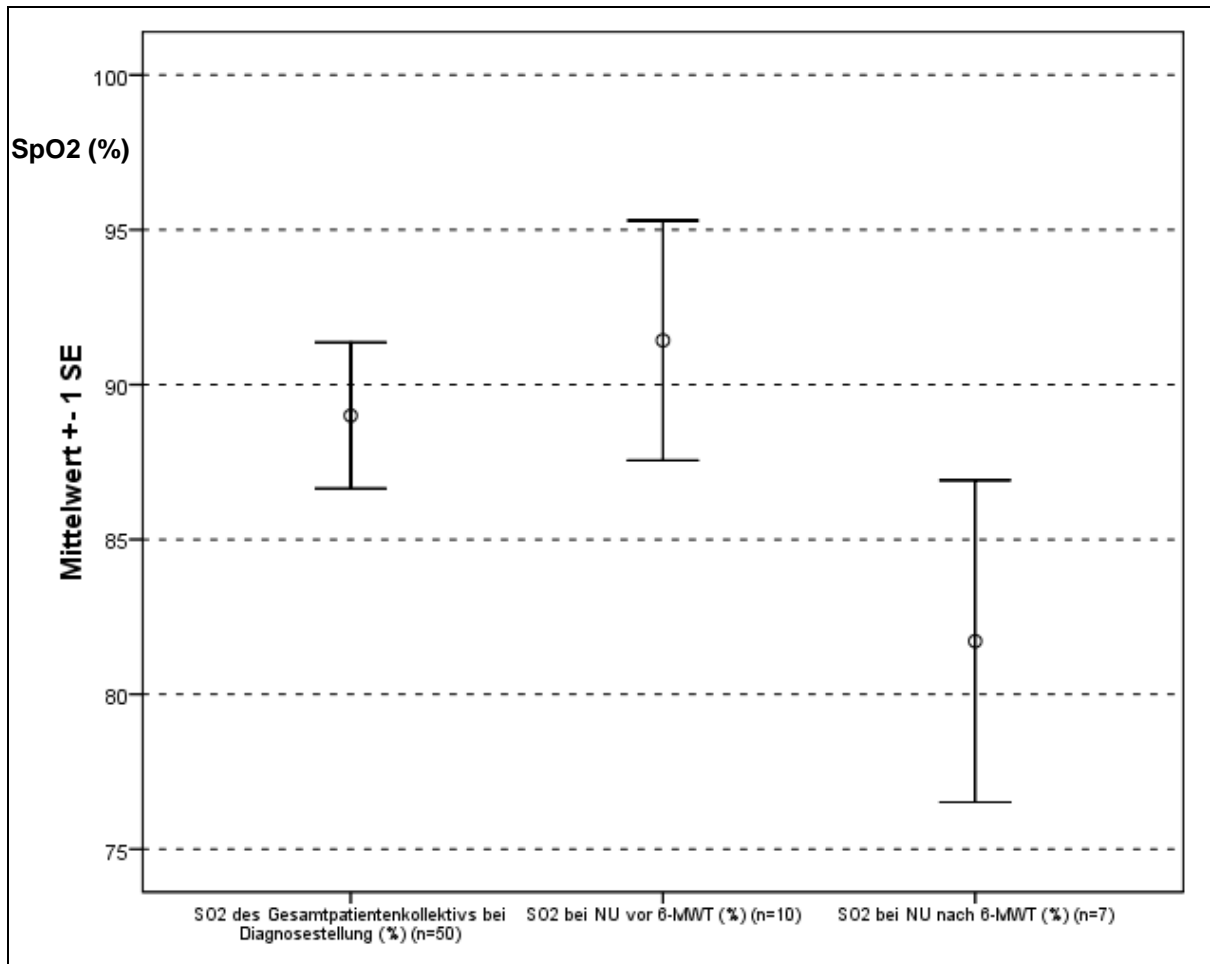


Abb. 19: Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigungswerte (%) im Verlauf

## 4 Diskussion

### 4.1 Symptome

#### 4.1.1 Pulmonale Symptomatik

Die pulmonale Symptomatik tritt bei jeder Altersklasse der PH-Patienten in den Vordergrund.

*Belastungsdyspnoe* als Folge der Unfähigkeit, das HZV und das Sauerstoffangebot unter Belastung ausreichend zu steigern, gilt als Frühsymptom einer PH (Schranz, 2003).

*Tachypnoe* sowie *Hyperhidrose* und *erhöhte Infektanfälligkeit* des Respirationstrakts sind vor allem in Säuglings- und Kleinkindalter führende Symptome der PH bei Shuntvitien (Nusmeier et al., 2003; Schranz, 2003).

In unserer Studie wurde mit 47,8 % bei knapp der Hälfte der PH-Patienten eine Tachy- und/oder Dyspnoe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beobachtet. Patienten, die überlebten, litten signifikant seltener ( $p=0,05$ ) an diesen Leitsymptomen.

Bei der Nachuntersuchung konnte bei einem nun deutlich kleineren Patientenkollektiv eine Reduktion der Tachy- und/oder Dyspnoe auf 27,3 % der Patienten beobachtet werden.

Nicht selten wird die Symptomatik einer PH als Asthma bronchiale oder als eine obstruktive Lungenerkrankung fehlgedeutet, da Patienten mit zunehmendem Stadium der PH zusätzlich eine *bronchiale Obstruktion* entwickeln (Rastogi et al., 2004; Schranz, 2003).

*Hämoptysen* treten im weit fortgeschrittenen Stadium der PH auf, häufig bei bereits eingetretener Shuntumkehr im Sinne eines *Eisenmenger-Syndroms* (Galie et al., 2008; Schranz, 2003). Bei keinem unserer Patienten konnte das Auftreten von Hämoptysen beobachtet werden.

#### 4.1.2 Zyanose und Eisenmenger-Syndrom

Bei 40 % unserer Patienten konnte bei Diagnosestellung eine zentrale Zyanose aufgrund eines unkorrigierten Shuntvitiums nachgewiesen werden. Bei der Nachuntersuchung konnte bei 36 % eine Zyanose festgestellt werden. Dies entspricht in etwa den 45 % der nachuntersuchten Patienten mit einer noch vorhandenen PH. Allerdings

wiesen lediglich 2 der zyanotischen Patienten eine zentrale Zyanose auf. Bei ihnen war im Rahmen der Palliation ein artefizieller Shunt angelegt worden.

#### **4.1.3 Gewichts- und Längenentwicklung**

In unserer Studie wurde mit 48,6 % bei knapp der Hälfte des Patientenkollektivs zum Diagnosezeitpunkt eine unterschiedlich stark ausgeprägte Trinkschwäche bzw. unzureichende Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Bezug zum Outcome beobachtet (vgl. 3.1.4).

Dieser Wert korreliert entsprechend mit der Gewichts- und Längenperzentilenentwicklung. Bei Diagnosestellung lagen sowohl die durchschnittliche Gewichtsperzentile mit 24,0 % als auch die Längenperzentile mit 35,2 % signifikant unter der 50. Perzentile. Bei der Nachuntersuchung war keine signifikante Änderung der Gewichts- und Längenperzentilen in Bezug auf die Vorwerte zu beobachten. Die durchschnittliche Gewichtsperzentile lag mit 30,9 % ebenso wie die Längenperzentile mit 31,0 % signifikant unter der 50. Perzentile.

Kardiogene Dystrophie und Kachexie aufgrund eines angeborenen Herzfehlers kann wie bei einem Teil unserer Patienten auch im Erwachsenenalter fortbestehen und geht mit einer schlechten Prognose einher (von Haehling et al., 2010).

#### **4.1.4 Synkope und Müdigkeit**

Bei keinem unserer Patienten konnte eine Präsynkope oder Synkope diagnostiziert werden.

Vor allem retrospektiv imponiert besonders im Kleinkindalter eine ungewöhnliche *Müdigkeit*, die als unspezifisches Symptom einer der Gründe für eine späte Diagnosestellung sein kann (Schannwell et al., 2007; Schranz, 2003).

#### **4.1.5 Schmerzen**

Mehr als ein Drittel vor allem der älteren Patienten mit PH und normalen Koronararterien berichten der Literatur zufolge über *pektanginöse Schmerzen* (McGoon, 2001; Schranz, 2003). Bei keinem unserer nachuntersuchten Patienten konnte eine Schmerzsymptomatik beobachtet werden.



#### 4.1.6 Folgen der Rechtsherzinsuffizienz

*Periphere Ödeme* treten im fortgeschrittenen Stadium als Folge der Rechtsherzinsuffizienz ebenso wie *Hepatomegalie* und *jugularvenöse Stauung* auf (Doi, 2008; Schranz, 2003; Sopena et al., 2009). Keiner unserer nachuntersuchten Patienten wies eine Hepatomegalie auf.

## 4.2 Diagnostik

Die Diagnose einer PH ist aufgrund der unspezifischen Symptome oftmals schwierig zu stellen. Dennoch ist es für die individuelle Therapie und Prognose entscheidend, anhand der diagnostischen Möglichkeiten Differentialdiagnosen auszuschließen, um eine PH möglichst frühzeitig erkennen zu können.

### 4.2.1 Echokardiografie

Als signifikant ungünstig für das spätere Outcome war in unserer Studie ein bei Diagnosestellung vorliegender ausgeprägter Schweregrad der Pulmonalinsuffizienz ( $p=0,03$ ). Das Vorliegen einer PI an sich und der Gradient über der Pulmonalklappe hingegen waren ebenso wenig signifikant für das Outcome wie das Vorhandensein, der Gradient und der Schweregrad einer Trikuspidalinsuffizienz.

Während der Untersuchungen wurden verschiedene Echoparameter untersucht, die Auskunft über das Ausmaß der PH und die kardiale Funktion geben können (vgl. Abschnitt 2.3.2).

Der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LV-EI) lag bei unserem Patientenkollektiv im Normbereich. Puwanant et al. (2010) hingegen fanden im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte für den LV-EI bei PH-Patienten. Es bestand eine strenge Korrelation zwischen dem ermittelten pulmonalarteriellen Spitzendruck und dem LV-EI.

Der ermittelte Tei-Index oder Myocardial Performance-Index (MPI) entspricht bei unserem Patientenkollektiv dem NYHA-Stadium I, welches mit über 36 % den Hauptanteil der ermittelten NYHA-Stadien unserer Patienten zum Zeitpunkt unserer Nachuntersuchungen ausmacht. Grapsa et al. (2007) konnten in ihrer Studie eine positive Korrelation des Tei-Index in Zusammenhang mit Echoparametern wie dem LV-EI und dem Grad der Pulmonalinsuffizienz eruieren. Sie beschreiben ihn als guten prognostischen Faktor für die Beurteilung rechtsventrikulärer Funktionseinschränkung

bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. In unserer Studie ergaben sich keine Signifikanzen bezüglich einer Korrelation des Tei-Index mit diastolischem ( $p=0,53$ ) und systolischem ( $p=0,21$ ) Exzentrizitätsindex oder dem Grad der Pulmonalinsuffizienz ( $p=0,11$ ).

#### **4.2.2 Elektrokardiografie**

In unserer Studie war die Dauer des QRS-Komplex als Ausdruck der Kammererregung ein signifikanter Parameter in Bezug auf das Outcome. Mit  $p=0,05$  korreliert eine verlängerte QRS-Dauer  $> 120$  ms signifikant mit einem schlechteren Outcome der Patienten. Dies bestätigt auch eine Studie von Iuliano et al. (2002), bei deren herzinsuffizienten Patienten eine QRS-Verlängerung von  $>120$  ms, wie es auch bei unserem Patientenkollektiv der Fall ist, mit einer signifikant erhöhten Mortalität einherging.

Eine Studie von Henkens et al. (2008) teilte die PH-Patienten in zwei Gruppen auf. Die einen mit einem  $PVR < 500 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  und die anderen mit einem  $PVR > 500 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ . Sie fanden folgende EKG-Veränderungen während des Verlaufsmonitorings bei PH-Patienten unter Therapie: es konnte zum einen ein linearer Zusammenhang zwischen p-Amplitude in Ableitung II und PVR hergestellt werden. Patienten mit einem  $PVR < 500 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  hatten signifikant niedrigere P-Amplituden als die Vergleichsgruppe mit höherem PVR, eine weniger rechtswärts orientierte QRS-Achse sowie eine rechtswärtigere T-Achse. Das EKG als Verlaufsmonitoring und als ein möglicher prognostischer Aussagefaktor ist entsprechend sinnvoll.

Bei der Nachuntersuchung unserer Patienten war eine signifikant niedrigere Herzfrequenz zu verzeichnen ( $p=0,07$ ), was am ehesten auf das angestiegene Durchschnittsalter von 3,97 auf 12,85 Jahre zu beziehen und somit als physiologisch anzusehen ist.

Liegen pektanginöse Beschwerden vor, kann ein Belastungs-EKG indiziert sein (Schranz, 2006). Dies war bei keinem unserer Patienten der Fall.

#### **4.2.3 Messung der Sauerstoffsättigung**

Es erfolgten während der Herzkatheteruntersuchungen invasive Messungen der arteriellen, gemischtvenösen, pulmonalarteriellen und pulmonalvenösen Sauerstoffsättigung.

Bei unserem Patientenkollektiv war eine Signifikanz bezüglich des Outcomes bei der Messung der venösen Sauerstoffsättigungswerte zu beobachten ( $p=0,02$ ). Somit korreliert für unser Patientenkollektiv ein niedriger SvO<sub>2</sub>-Wert mit einem schlechten Outcome. In der Literaturrecherche fand sich keine Studie, die dies belegte.

#### **4.2.4 Röntgenaufnahme des Thorax**

Auch Röntgenaufnahmen können auf das Vorliegen einer PH hindeuten. So kann der vorliegende Durchmesser der Pulmonalarterie mit erhöhten pulmonalarteriellen Druckwerten assoziiert sein (Matthay und Berger, 1983). Es wurde beobachtet, dass sich die Lungenperfusion und -ventilation bei Patienten mit PH infolge der pulmonalarteriellen Anpassungs- und Umbauvorgänge ändert. Wilson et al. (1973) beschreiben diese Veränderungen des pulmonalen Blutflusses.

Der Herz/Thorax-Quotient (CTR) dient der Bestimmung des Quotienten aus der p.a.-Projektion: das Verhältnis von Thoraxdurchmesser zu Herzdurchmesser. Der Normwert des HTQ beim Gesunden beträgt  $< 0,5$ . Ein Wert  $\geq 0,5$  weist auf eine Kardiomegalie hin (Zaman et al., 2007).

Außerdem kann bei einer lange bestehenden PH eine Kalzifizierung der Pulmonalarterie die Diagnose andeuten (Chatterjee et al., 2002). Ein unspezifisches radiologisches Zeichen ist das der Kardiomegalie, das auf rechtsventrikuläre Hypertrophie hinweisen kann.

In unserer Studie wurden die Röntgenbilder hinsichtlich Lungenperfusion, peripherer Gefäßabbrüche sowie des CTR bei Diagnosestellung untersucht. Es konnte anhand dieser Parameter keine prognostisch signifikante Aussage über das Outcome gemacht werden.

#### **4.2.5 Herzkatheteruntersuchung und Angiografie**

Trotz der Entwicklung nichtinvasiver, bildgebender Verfahren ist die Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie nach Rechtsherzkatheteruntersuchung mit hämodynamischer Untersuchung zur exakten Diagnosestellung der PH als Goldstandard etabliert. Die Herzkatheteruntersuchung evaluiert pulmonalarterielle Druck- und Widerstandsverhältnisse. Die Untersuchung kann außerdem einen Hinweis auf die mögliche Ursache der PH wie z. B. das Vorliegen eines kongenitalen Vitiums geben. Die Messung des pulmonalarteriellen Wedge-Drucks im Zusammenhang mit den übrigen

gemessenen Druckwerten kann zudem die prä- von der postkapillären sowie der gemischten Form der PH unterscheiden (Budev et al., 2003). Im Falle einer Vaso-reagibilitätstestung gibt die HKU Aufschluss über mögliche interventionelle, operative und medikamentöse Therapieoptionen. Außerdem korreliert sie mit der Überlebensdauer der Patienten und hat somit prognostische Aussagekraft (Raffy et al., 1996).

Aufgrund der im Herzkatheterlabor gemessenen Sauerstoff-, Druck- und Widerstands-verhältnisse konnte beobachtet werden, dass niedrige SvO<sub>2</sub>-Werte (<60 %) bei Diagnosestellung signifikant mit einem schlechteren Outcome korrelieren.

Bei unserem Patientenkollektiv konnte anhand der während der Vasoreagibilitätstestung evaluierten Messwerte keine prognostisch signifikante Aussage zum Outcome getroffen werden.

Zur Darstellung und Beurteilung des pulmonalen Gefäßsystems ist eine regionale Angiografie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung sinnvoll (Schranz, 2006) und wurde bei unseren Patienten durchgeführt.

#### **4.2.6 Laborwerte**

In unserer Studie zeigte sich, dass sowohl ein niedriger Hämoglobin- als auch ein niedriger Hämatokritwert mit einem signifikant schlechteren Outcome der Patienten korrelieren. In einer Studie von Farmakis und Aessopos (2011) beschreiben diese die Pathogenese der PH bei chronischer Anämie wie diese auch bei Hämoglobinopathien zu beobachten ist. Demnach kann eine chronische Anämie zusätzlich die Entstehung einer PH begünstigen und das Outcome verschlechtern.

#### **4.2.7 6-Minuten-Gehtest**

Der 6-MWT gibt vor allem als Verlaufsparemeter Auskunft über die individuelle submaximale funktionelle Kapazität des Patienten, siehe 2.3.1. Der Nachteil der Durchführung einer 6-Minuten-Gehstrecke ist der, dass dieser erst ab einem fortgeschrittenen Patientenalter durchführbar ist. Referenzwerte liegen ab dem 4. Lebensjahr vor.

Bei einem Durchschnittsalter von  $12,85 \pm 2,21$  Jahren lag die mittlere Gehstrecke unserer nachuntersuchten Patienten bei  $415,4 \pm 46,0$  m. Nach der Studie von Lammers et al. (2008), die vier- bis elfjährige Kinder einschloss, liegt der Mittelwert bei  $470 \pm 59$  m. Somit liegt der von uns evaluierte Mittelwert im Normbereich. Patienten, die weniger

als 332 m laufen, haben nach Miyamoto et al. (2000) eine signifikant niedrigere Überlebensrate denen gegenüber, die weiter laufen. Nach Paciocco et al. (2001) ist das Mortalitätsrisiko 2,4 fach erhöht bei (erwachsenen) Patienten, die weniger als 300 m laufen und 2,9 fach bei denen, deren arterielle Sauerstoffsättigung nach dem Gehstest um mehr als 10 % abfällt.

Es ergibt sich bei unserem Patientenkollektiv weder in Ruhe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch bei der Nachuntersuchung vor und nach Durchführung des 6-MWT eine signifikante Änderung der pulsoxymetrisch ermittelten Sauerstoffsättigungswerte. Allerdings ist als Trend erkennbar, dass die Sättigungswerte von im Mittel 91,8 % vor dem 6-MWT auf 81,7 % nach Durchführung des 6-MWT deutlich abfallen.

### **4.3 Therapie**

Es gibt keinen allgemein gültigen Leitfaden für die Langzeit-Therapie einer PH. Um eine optimale Therapie zu garantieren ist es notwendig, eine individuelle therapeutische Vorgehensweise zu wählen. Dabei sind neben der Ätiologie auch das Stadium der Erkrankung mit dem klinischen Zustand des Patienten sowie die individuellen Wünsche der Betroffenen zu berücksichtigen.

Ziel der Therapie ist bei unserem Patientenkollektiv mit sekundärer PH aufgrund eines vorliegenden Shuntvitiums, dieses soweit möglich kurativ interventionell oder operativ zu therapieren. Ist dies aufgrund der hämodynamischen Gegebenheiten nicht (mehr) möglich, sollte versucht werden, den intrapulmonalen Gasaustausch dahingehend zu verbessern, dass eine hypoxische oder hyperkapnische Vasokonstriktion vermieden wird (Schrantz, 2006). Ebenso ist die Erhaltung der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung. Bei unseren Patienten wurden die unten aufgeführten therapeutischen Maßnahmen einzeln oder als Kombination verordnet. Eine individuelle statistische Aufarbeitung dieser Therapieoptionen wurde pro Patient erstellt und dann für die Gesamtheit ausgewertet. Auf eine detaillierte Ausführung wurde an dieser Stelle jedoch verzichtet, da sich die Therapie des einzelnen situationsbezogen wie zum Beispiel perioperativ ändern kann. Daher lässt die Datenerhebung als Momentaufnahme keinen Schluss auf allgemeingültige Aussagen zu.

### **4.3.1 NO-Therapie**

Seit 1991 wird inhalatives nitric oxide (iNO) zur Behandlung bei akutem respiratorischen Versagen und PH bei erwachsenen Patienten eingesetzt (Germann et al., 2005). 1992 wurde es erstmals bei Kindern in der Neonatologie angewendet (Macrae et al., 2004).

Niedrig dosierte NO-Inhalation reduziert selektiv den PAP und verbessert die SaO<sub>2</sub> bei Kindern mit angeborenem Herzfehler während der perioperativen Phase. Dies ist vermutlich auf das verminderte Afterload des rechten Ventrikels *ohne* Verschlechterung der Koronarperfusion zurückzuführen, wie dies bei intravenösen Vasodilatoren beobachtet werden kann (Breuer et al., 1995).

### **4.3.2 Medikamentöse Therapie**

Nur wenige Wirkstoffe sind in der Effektivität bei Patienten mit PH untersucht worden. Da es keine ausdrücklich zugelassenen Medikamente für das Kindesalter mit dieser Fragestellung gibt, ist der Beginn jeder medikamentösen Therapie kritisch zu überprüfen und individuell zu entscheiden.

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, das Herzzeitvolumen zu erhöhen sowie die rechtsventrikuläre Nachlast zu reduzieren. Außerdem soll der pulmonalarterielle Gefäßumbau verlangsamt und der Vasokonstriktion entgegengewirkt werden.

#### **4.3.2.1 Supportive medikamentöse Therapie**

##### **Diuretika**

Diuretika gehören zur Basistherapie der PH (Voswinckel et al., 2009). Viele Patienten mit PH profitieren von einem Diuretikum. Langwirksame Kalium sparende Diuretika (Aldosteronantagonisten) sind zu bevorzugen. Häufig müssen diese bei Rechtsherzinsuffizienz mit erhöhtem ZVD im Verlauf durch Schleifendiuretika ergänzt werden (Olschewski et al., 2006).

##### **Antikoagulantien**

Die Gabe von Antikoagulantien in der Therapie des Eisenmenger-Syndroms wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Vor allem bei inhomogener Lungenperfusion und somit erhöhtem Thrombembolierisiko kann die Indikation zur Antikoagulation bestehen (Schranz, 2006).

Berger et al. (2009) hingegen beschreiben in ihrem Review eine Studie von Frank et al. (1997), die ein ähnliches Outcome bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate für PH-Patienten evaluiert, die mit bzw. ohne Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden.

Auf der anderen Seite besteht vor allem bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom das Risiko einer Lungenblutung.

### **Herzglykoside**

Sofern kein AV-Block besteht, kann bei Patienten mit einer hoch dosierten Therapie mit vasodilatativen Calciumantagonisten eine Digitalisierung unter EKG-Kontrolle erforderlich sein (Sandoval et al., 1995). Bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern sind sie das Medikament der Wahl (Olschewski, 2006).

### **4.3.2.2 Gezielte PH-Therapie**

#### **Calciumantagonisten**

Bei einigen Patienten kann eine vasodilatative Therapie mit einem Calciumantagonisten sinnvoll sein. Dies ist der Fall, wenn der PAP / SAP-Quotient während der pulmonalen Vasoreagibilitätstestung  $< 0,4$  liegt (Germann et al., 2005). Beim „echten Responder“, der definiert ist durch einen MAP-Abfall unter NO-Gabe um mehr als 10 mmHg auf  $< 40$  mmHg bei normalem HZV, ist eine Therapie mit Calciumantagonisten indiziert (Galiè et al., 2004). Voraussetzung für die Langzeittherapie ist außerdem, dass lediglich der pulmonalarterielle, nicht der systemarterielle Druck abfällt.

Die Therapieoption, die PH wie eine systemische arterielle Hypertonie mit reiner Vasodilatation zu behandeln, gelingt im Säuglingsalter noch bei etwa 40 % der Patienten. Mit zunehmendem Alter sinkt die Rate des Therapieerfolgs und liegt im Erwachsenenalter lediglich bei etwa 10 % (Barst et al., 1999; Schranz, 2006).

Aufgrund des günstigen Pharmakokinetik-, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils ist Amlodipin anderen Calciumantagonisten vorzuziehen.

#### **Phosphodiesterasehemmer**

Der Phosphodiesterasehemmer Sildenafil ist zur Behandlung der PH in Deutschland seit Anfang 2006 zugelassen. Das Wirkprinzip dieses Medikaments beruht darauf, dass der Abbau von cGMP durch Phosphodiesterase 5 spezifisch blockiert wird und somit eine pulmonale Vasodilatation bewirkt. Die Evidenz der Sildenafil-Therapie wurde in einer Pilot-Studie von Humpl et al. (2005) mit 14 Kindern im Alter von 5,3 – 18 Jahren

untersucht. Diese ergab unter der Therapie einen signifikanten Anstieg der Gehstrecke im 6-MWT nach 12 Monaten. Eine große randomisierte Studie bei Kindern liegt bislang nicht vor. Eine weltweite große doppelblinde Studie (SUPER-1) von Galiè et al. (2005) bei erwachsenen Patienten zeigt jedoch eine signifikante Wirksamkeit.

Durch einen „cross talk“ wird der positive Effekt auf die Therapie in Kombination mit einem cAMP-Bildner wie Iloprost erklärt (Ghofrani et al., 2003).

## **Endothelin-Rezeptorantagonisten**

### Dual selektive Endothelin-Rezeptorantagonisten

Bosentan ist ein dual selektiver Endothelin-Rezeptorantagonist, der seit 2002 in Europa zugelassen ist. Bosentan ist auch bei Kindern ohne erhaltene Vasoreagibilität das orale Medikament der 1. Wahl. Durch die Blockade des ET<sub>1A</sub> und ET<sub>1B</sub> - Rezeptors wird das Endothelin-1 als das stärkste bekannte körpereigene Blutgefäßkonstringenz von seinen Rezeptoren verdrängt. Es folgt neben einer pulmonalen Vasodilatation eine Reduktion der Fibrosierung, eine Permeabilitätssteigerung der Pulmonalgefäße sowie eine Minderung der inflammatorischen Prozesse (Hoeper et al., 2003).

In zwei randomisierten doppelblinden Studien konnte ein signifikanter Therapieeffekt im NYHA-Stadium III und IV nachgewiesen werden (Rubin et al., 2002).

### ET<sub>A</sub> - selektive Endothelin-Rezeptorantagonisten

Mit den neueren, ET<sub>A</sub> - selektiven Endothelin-Rezeptorantagonisten Sitaxsentan und Ambrisentan werden zurzeit klinische Studien durchgeführt, die erste positive Behandlungserfolge hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen (Barst et al., 2002; Cheng, 2008).

## **Prostanoide**

Prostanoide sind oral, inhalativ, subkutan und intravenös verfügbare Prostacyclin-Analoga, die derzeit keine Zulassung in Europa besitzen.

Galiè et al. (2002) publizierten eine europäische doppelblinde randomisierte Studie bei 130 Patienten mit PH, die eine statistisch signifikante Verbesserung im 6-MWT erbrachte. Es mangelt jedoch bei Beraprost an Langzeiteffektivität, weshalb keine Empfehlung zur Verabreichung vorliegt (Barst et al., 2003).



## **Prostacyclin**

Prostacyclin, kurz PGI<sub>2</sub>, gehört zu der Gruppe der Prostaglandine. Prostacyclin ist das Hauptprostaglandin, welches durch die Endothelzellen der Gefäße gebildet wird, in denen die Prostaglandin-I-Synthase vorkommt. Es führt zu einer pulmonalen Vasodilatation und ferner zu einer schwachen Bronchodilatation. Durch die Antagonisierung des Thromboxans hemmt es zudem die Thrombozytenaggregation.

### Intravenös

Vor allem im therapierefraktären NYHA-Stadium III und IV ist ein Behandlungsversuch mit Epoprostenol als Dauertherapie indiziert. Es kann eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und folglich der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Erhöhung der Überlebensdauer resultieren (Conte et al., 1998). Seit Beginn der 1990er Jahre wird Epoprostenol außerdem zur Überbrückung bis zur Lungentransplantation verwendet (Saggar et al., 2010).

### Inhalativ

Der Vorteil der inhalativen Therapie mit dem stabilerem Prostacyclinderivat Iloprost hat den Vorteil der selektiven pulmonalen Vasodilatation mit einer Wirkdauer von 15 bis 45 Minuten. Die Dauertherapie mit Iloprost zeigte zudem eine ähnliche antiproliferative Wirkung wie die eines Prostanoids (Hoeper et al., 2000).

Die vasodilatierende Wirkung von Iloprost entspricht der von Epoprostenol; die antiaggregatorische hingegen ist etwa zehnfach höher (Schranz, 2006).

Eine Studie von Ivy et al. (2008) mit 22 Kindern in einem durchschnittlichen Alter von 11,5 Jahren bestätigte die Wirksamkeit von Iloprost. Bezüglich der Abnahme des mPAP und des PVRi zeigte Iloprost dieselbe Effektivität wie NO.

## **Kombinationstherapie**

Nach der Modifikation der Therapieempfehlungen in Dana Point (2008) gewinnt die medikamentöse Kombinationstherapie einen neuen Stellenwert. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie sollte eine Kombinationstherapie aus den oben genannten Substanzgruppen in Erwägung gezogen werden.

Das Erreichen der Therapieziele sollte durch eine Herzkatheteruntersuchungen und 6-MWT verlaufskontrolliert werden, wobei die kompensierte Rechtsherzinsuffizienz sowie eine Gehstrecke von > 500 m (im Alter von < 40 Jahren) im 6-MWT als vorrangig

gegenüber den pulmonalarteriellen Druckverhältnissen zu betrachten sind (Hoeper et al., 2008).

#### **4.3.3 Medikamentöse Therapie unseres Patientenkollektivs**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhielten die meisten der 55 Patienten unserer Studie Kombinationen der unten und in Kapitel 3.1.11.1 aufgeführten Medikamente. 22 Patienten unseres Kollektivs erhielten Herzglykoside, mit Diuretika therapiert wurden 37 Patienten, davon 18 mit Schleifen- und/oder 19 mit Kalium-sparenden Diuretika. Um den pulmonalarteriellen Druck zu senken, wurde außerdem Sildenafil, Iloprost, Bosentan, NO und Sauerstoff in der dargestellten Häufigkeit verabreicht. Theophyllin wurde zur Verbesserung der Nierenperfusion sowie zur Atemantriebssteigerung und Reduktion der pulmonalen Obstruktion eingesetzt. Katecholaminpflichtig bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein Patient unseres Kollektivs.

#### **4.3.4 Interventionelle und chirurgische Therapie**

##### Kurative Therapieoptionen

Im Rahmen einer HKU kann bei bestehendem Herzfehler auch eine Intervention zur Verbesserung der Hämodynamik oder im günstigsten Fall die Beseitigung der Ursache der PH durchgeführt werden. Es kann auch ein Hybrid-Eingriff, d. h. ein interventioneller Eingriff im Rahmen einer Herzoperation indiziert sein.

Nach Eruiierung der noch vorhandenen Vasoreagibilität besteht eine Indikation zur Intervention im HK beispielsweise beim Verschluss eines PFO, ASD, PDA oder VSD. Der Eingriff im Herzkatheterlabor ist in der Regel mit weniger Risiken für den Patienten behaftet als ein operativer Eingriff.

Es können auch VSD interventionell verschlossen werden, sofern die anatomischen Gegebenheiten die Voraussetzungen dafür bieten (Abadir et al., 2009).

Marx et al. (2001) beschreiben den Fall eines vierjährigen Jungen mit supra-systemischen Drucken in den Pulmonalarterien und schwerwiegender pulmonal-vaskulärer Widerstandserhöhung. Ihm wurde in einen PDA interventionell ein Stent implantiert, der das Lumen zunächst verkleinerte und nach 2 Jahren schließlich spontan verschloss.

Das Resultat dieser Intervention war eine deutliche Reduktion des PAP und der PVR sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustands.

Im Gegensatz zur interventionellen Therapie bringt die Operation an sich und vor allem der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zusätzliche Risiken wie z. B. ischämische Reperfusionsschäden des Pulmonalgefäßendothels mit potentiellen Gefäßspasmen mit sich. Ihr therapeutisches Spektrum ist hingegen deutlich breiter (Houde et al., 1993).

Bei der Frage nach Operabilität eines Herzfehlers ist es wichtig, neben den anatomischen die genauen Druck- und Shuntverhältnisse während einer HKU mit entsprechender Vasoreagibilitätstestung zu eruieren. Bei Patienten mit einem vorliegenden Shunt, deren PVR 10 Wood-Einheiten übersteigt, sollte von einer primären Korrektur-Operation abgesehen werden (Schranz, 2006).

Die (Herz-) Lungentransplantation ist die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie im fortgeschrittenen NYHA-Stadium. Aufgrund des geringen Angebots an Spenderorganen sowie der schlechten Überlebensraten bleibt dieser Schritt nur wenigen Einzelfällen vorbehalten.

So liegt die 1-Jahresüberlebensrate der lungentransplantierten PH-Patienten bei 55 %, die 5-Jahresüberlebensrate nur noch bei knapp 40 % (Chen et al., 1997; Natale und Piña, 2003).

Eine isolierte Herztransplantation bei einem sonst nicht behebbaren Herzfehler gilt bis zu einem PVRI von  $240 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  als unproblematisch, der „Cut-off“-Wert liegt bei  $480 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ . Nach individueller Überlegung kann eine Transplantation bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu einem PVRI von  $640 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$  erwogen werden (Olschewski et al., 2006).

Eine kombinierte Herz-Lungentransplantation wird nur an wenigen Zentren angeboten.

### Palliative Therapieoptionen

Im Falle einer flussbedingten PH mit Restreagibilität kann der Versuch einer interventionellen oder operativen Verkleinerung eines Shunts durch Implantation eines fenestrierten Flickens in einem ASD oder VSD unternommen werden. Würde der Shunt intraoperativ komplett verschlossen werden, könnte aufgrund des Lungenhochdrucks postoperativ keine physiologische Vorwärtszirkulation des Blutes zustande kommen, so dass der Patient im Rahmen einer pulmonalhypertensiven Krise versterben kann. Kombiniert mit einer medikamentösen antipulmonalhypertensiven Therapie kann ein Fenster im Patch als „Überlaufventil“ lebensrettend sein, da das Blut zumindest über einen Rechts-Links-Shunt weiterzirkulieren und somit ein Überleben des Patienten

sichern kann. In einer sich anschließenden medikamentösen antipulmonalhypertensiven Therapie wird dann beobachtet, ob sich der PAP senkt. In einem weiteren Schritt mit entsprechendem zeitlichen Abstand kann der komplette interventionelle Verschluss des vorliegenden Restshunts in Erwägung gezogen werden.

Besteht bei einer dekompensierten PH keine Möglichkeit mehr zur Therapie der Grunderkrankung mit kurativem Ansatz, kann die Anlage eines Überdruckventils auf Vorhofebene, die Atrioseptostomie, die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalhypertensiven Krise vermindern (Desole und Kähler, 2008; Reichenberger et al., 2003).

Dies kann durch Prävention eines akuten Rechtsherzversagens und eines „Low-cardiac-output“-Syndroms einen Überlebensvorteil bringen. Nachteil ist sicherlich die Hypoxämie infolge des Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene (Schranz, 2006).

Weiterhin kann vor allem bei kleinen zu früh geborenen Patienten ein Pulmonalisbanding als vorübergehende Palliation durchgeführt werden. Dies ist ein sehr altes Verfahren. Die meisten Studien dieser Dammann-Muller-Operation stammen aus den 1960er und 1970er Jahren (Rokseth et al., 1965). Durch die Minderung der pulmonalarteriellen Perfusion kann eine PH verhindert werden. Ein weiterer Vorteil ist die Überbrückung bis zu einer möglichen kurativen Operation, die dem Kind die Möglichkeit gibt, an Reife und Gewicht zu gewinnen, um das Operationsrisiko zu minimieren.

## **4.4 Prognose und Perspektiven**

### **4.4.1 Prognose**

Die individuelle Prognose eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie hängt von der Ursache, dem Stadium, dem klinischen Zustand, den hämodynamischen Parametern sowie der Vasoreagibilität ab, so dass keine einheitliche Aussage zur Überlebensrate und Prognose im Allgemeinen möglich ist.

Bei unserem Patientenkollektiv war es für das Outcome nicht von signifikanter Bedeutung, den vorliegenden Herzfehler möglichst frühzeitig zu diagnostizieren ( $p=0,30$ ). So lag das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den verstorbenen Patienten im Mittel bei  $3,0 \pm 1,2$  Jahren, bei den überlebenden bei  $5,4 \pm 1,6$  Jahren. Hingegen war eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie signifikant wichtig für das Nichtvorliegen einer PH zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ( $p=0,02$ ) und somit von prognostischer Bedeutung. Das mittlere Alter lag bei der ersten Herzkatheter-

untersuchung bei denjenigen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine PH mehr vorlag, bei  $0,4 \pm 0,2$  Jahren, wohingegen das der PH-Patienten bei  $12,7 \pm 3,2$  Jahren lag.

Besonders im fortgeschrittenen NYHA-Stadium mit Ruhezyanose ist die Prognose der PH ungünstig: nach Diagnosestellung haben erwachsene IPAH-Patienten mit SvO<sub>2</sub>-Werten < 63 % eine 3-Jahresüberlebensrate von < 20 % (D'Alonzo, 1991; Sandoval, 1995). Das NYHA-Stadium bei Diagnosestellung unserer Patienten korreliert nicht signifikant mit dem Outcome ( $p=0,43$ ). Bei den überlebenden Patienten lag im Mittel ein NYHA-Stadium zwischen II-III und III vor, bei den verstorbenen lag dieses zwischen II und II-III. Auch als prognostischer Faktor für das spätere Vorliegen einer PH bei Nachuntersuchung stellt das NYHA-Stadium bei Diagnose keine entscheidende Rolle für unser Patientenkollektiv ( $p=0,48$ ). Bei unseren Patienten korreliert ein niedriger SvO<sub>2</sub>-Ausgangswert mit einem schlechteren Outcome ( $p=0,02$ ), jedoch nicht mit dem späteren Vorliegen einer PH ( $p=0,70$ ).

Eine Studie von Oya et al. (2002) an erwachsenen Patienten ermittelt eine mittlere Überlebenszeit von 5,4 Jahren ab Diagnosestellung. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 98 %, die 5-Jahresüberlebensrate 77 % und die 10-Jahresüberlebensrate 58 %. Kinder haben der Literatur zufolge eine noch kürzere Lebenserwartung. Bei Kindern mit einem rechtsatrialen Druck von > 8 mmHg und einer SvO<sub>2</sub> von < 60 % wurde eine mittlere Überlebensdauer von 24 Monaten ermittelt (Sandoval et al., 1995). Bei unseren Patienten führt eine venöse Sauerstoffsättigung < 60 % und ein rechtsatrialer Druck von > 8 mmHg bei Diagnosestellung zu einem schlechteren Outcome (Tabellen 24 und 25). Da ein niedriger SvO<sub>2</sub>-Wert signifikant mit einem schlechteren Outcome korreliert ( $p=0,02$ ), ist dieser von prognostischer Bedeutung.

#### **4.4.2 Perspektiven**

##### Medikamentös

Nach einer aktuellen britischen Studie von Tulloh (2009) beträgt die mittlere Überlebensdauer ohne medikamentöse Therapie für Patienten mit IPAH etwa drei Jahre nach Diagnosestellung. Bei sekundärer PH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers ist es hingegen möglich, 30 Jahre und länger ohne Therapie zu leben. In den letzten Jahren hat die Forschung signifikante Verbesserungen für die Vorgehens-

weise und Therapie der PH hervorgebracht. So existiert nun beispielsweise ein einheitlicher Leitfaden zur Langzeittherapie bei chronischer PH (Tulloh, 2009).

Das Eisenmenger-Syndrom als das fortgeschrittenste Stadium der PH bei angeborenem Herzfehler ist ein häufig zunächst ausweglos scheinender Zustand, der aufgrund der schlechten Prognose für den Patienten äußerst belastend ist.

Dennoch ist es wichtig, den zugrunde liegenden Herzfehler zu berücksichtigen, da dieser durchaus prognostische Konsequenzen haben kann. Denn obwohl sich die morphologischen Befunde von IPAH und PH aufgrund eines kongenitalen Vitiums im fortgeschrittenen Stadium ähneln, existieren klinisch relevante Unterschiede. So zeigt sich bei Erwachsenen mit Eisenmenger-Syndrom eine bessere Hämodynamik und Überlebensdauer als bei Patienten mit IPAH im selben Stadium. In Zukunft werden die Patienten mit Eisenmenger-Syndrom vermutlich von den Kombinationstherapien profitieren, die bislang aufgrund mangelnder Datenlage kaum zum Einsatz kamen. Ziel kommender Forschung wird es in jedem Fall sein, das pulmonalvaskuläre Remodeling zu bremsen oder gar umzukehren (Beghetti und Galiè, 2009).

Neue Anti-Remodeling-Strategien in Form von PDGF-Rezeptor-Antagonisten und Tyrosinkinasehemmern als Bremse antiinflammatorischer Prozesse, die in der Pathogenese des Remodelings an Bedeutung gewinnen, werden bereits erforscht (Ghofrani et al., 2005; Hassoun et al., 2009; Patterson et al., 2006).

#### Interventionell und operativ

Die interventionelle Kardiologie auf dem Gebiet angeborener Herzfehler macht in ihrer Entwicklung rasche Fortschritte. Die technischen Möglichkeiten der Interventionen verbessern sich durch zunehmend kleinere Instrumente, neue Technologien und Materialien, so dass kathetergestützte Interventionen auf weiten Gebieten eine attraktive Alternative zur alleinigen operativen Therapie darstellen. Natürlich werden der Technik aufgrund der Patientengröße und -anatomie immer Grenzen gesetzt sein. Hybrideingriffe werden zunehmend an Bedeutung gewinnen, da sie die Vorzüge der interventionellen und operativen Technik vereinen.

Einigen interventionellen Eingriffen sind bislang Grenzen gesetzt, wie der Stentimplantation in Pulmonalvenenstenose mit geringer Erfolgsrate.

Möglicherweise stellen biologisch abbaubare Stents und Devices in Zukunft eine sinnvolle Alternative zu herkömmlichen Stents dar und können somit zu einem besseren Outcome führen (Abadir et al., 2009).

### Genetisch

Auch die Genforschung und -therapie der Pulmonalgefäße wird bei der Behandlung der PH zunehmend eine Rolle spielen. Van Albada et al. (2010) fanden bei flussbedingter pulmonaler Hypertonie in Zusammenhang mit den typischen neointimalen Läsionen Genexpressionsprofile ähnlich der von Monocrotaline, einem von der Pflanze *Crotalaria spectabilis* isolierten Alkaloid, welches noninvasiv u.a. über eine vermehrte Ausschüttung aktivierter Mastzellen eine PH induziert. Ein erhöhter pulmonaler Blutfluss induziert außerdem die Expression der Transkriptionsfaktoren Activating transcription factor-3 (ATF3) und Early growth response factor-1 (EGR-1), deren Vorhandensein in den vorbeschriebenen neointimalen Läsionen gesichert werden konnte.

Weiterhin versprechen lokale endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) Gen-Abgaben an die Lunge als adenoviral-vermittelte Gentherapie in vivo und Stammzell-basierte Gentherapie ex vivo erste Erfolge im Tiermodell, wie Deng et al. (2010) beschreiben.

Takemiya et al. (2010) induzierten eine PH bei Ratten und transplantierten daraufhin pluripotente mesenchymale Stammzellen (transduziert mit Prostacyclin-Synthase), die nach vier Wochen sowohl die PH reduzierten als auch die pulmonalarterielle Verdickung und die rechtsventrikuläre Hypertrophie.

## **4.5 Schlussfolgerungen**

Die PH bleibt weiterhin eine schwerwiegende Erkrankung mit vielen Gesichtern. Ziel der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen ist es, die der PH zugrunde liegende Ursache möglichst rasch zu erfassen, um therapeutische Wege einleiten zu können. Je präziser der Ausgangszustand bei Diagnosestellung mit den hämodynamischen Gegebenheiten eruiert werden kann, desto besser kann ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden. Dieses Konzept kann ebenso konservative wie medikamentöse, interventionelle und operative Bestandteile enthalten sowie als Hybrid-Eingriff oder als Kombination verschiedener Therapieoptionen durchgeführt werden.

Als Prognoseparameter korrelieren eine verlängerte QRS-Zeit im EKG, ein höhergradiger Schweregrad der Pulmonalinsuffizienz und eine niedrige SvO<sub>2</sub> sowie niedrige Hämoglobin- und Hämatokritwerte bei Diagnosestellung signifikant mit einem schlechteren Outcome der Patienten.



## 5 Zusammenfassung

Pulmonale Hypertonie ist eine pulmonalarterielle Mitteldruck- und / oder Widerstandserhöhung auf dem Boden verschiedenster Ursachen. Bislang hat vor allem die fortgeschrittene PH trotz immer besser werdender therapeutischer Optionen eine schlechte Prognose.

Das Ziel dieser Studie ist es, kurz- und langfristige Erfolge in der Therapie, Verläufe sowie Morbidität und Mortalität bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und der Diagnose einer PH unter verschiedenen Behandlungsmodalitäten darzustellen, um Kindern und Jugendlichen sowie den Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler evidenzbasierte Therapieoptionen und Perspektiven geben zu können.

Dazu untersucht die vorliegende Studie zunächst retrospektiv die hämodynamischen Parameter bei Diagnosestellung sowie die initiale Mortalität. Die Patienten litten initial an einer PH aufgrund eines anatomisch angeborenen Shuntvitiums auf atrialer, ventrikulärer oder arterieller Ebene.

Dieser Teil der Studie umfasst die Daten von 55 Patienten im Alter von  $3,97 \pm 0,85$  Jahren. Es wurden klinische, elektrokardiografische, echokardiografische, radiologische, laborchemische sowie hämodynamische Daten ermittelt und ausgewertet.

Diesem Schritt folgt ein zweiter, der im Rahmen einer Nachsorge-Untersuchung verschiedene Parameter erfasst, um die langfristige Morbidität der PH-Patienten zu eruieren.

Dieser Teil fand 11 bis 173 Monate nach Diagnosestellung statt. Von den 24 noch lebenden Patienten stellten sich 11 Patienten im Alter von  $12,85 \pm 2,21$  Jahren zur Nachuntersuchung vor. Es wurden neben einer körperlichen Untersuchung eine elektrokardiografische, echokardiografische, laborchemische Untersuchung sowie ein 6-MWT durchgeführt.

Der *retrospektive Teil* der Studie erbrachte in folgenden Bereichen signifikante Ergebnisse bei Diagnosestellung bezüglich des Outcomes:

- verlängerte QRS-Komplexe ( $>120$  ms) korrelieren mit einem schlechteren Outcome ( $p=0,047$ )
- je höher der Schweregrad der Pulmonalinsuffizienz, desto schlechter ist das Outcome ( $p=0,028$ )
- je niedriger die  $SvO_2$ , desto schlechter ist das Outcome ( $p=0,019$ )

- niedrige Hämoglobin- und Hämatokritwerte ( $p=0,025$  und  $p=0,034$ ) korrelieren mit einem schlechteren Outcome

Der *Nachbeobachtungsteil* der Studie erbrachte in folgenden Bereichen signifikante Änderungen in Bezug auf die retrospektiven Analysen.

- Gewicht und Länge waren signifikant größer (am ehesten alters- und wachstumsbedingte Änderung) ( $p=0,012$  und  $p=0,029$ )
- Die Herzfrequenz war signifikant langsamer (am ehesten altersbedingte Änderung) ( $p=0,007$ )

43,6 % der Kinder lebten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch, davon wiesen 54,5 % keine PH mehr auf. Bei 36 % der nachuntersuchten Kinder konnte kein kardialer Shunt mehr nachgewiesen werden.

Die PH bleibt weiterhin eine schwerwiegende Erkrankung. Ziel der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen ist es, die der PH zugrunde liegende Ursache möglichst rasch zu erfassen, um therapeutische Wege einleiten zu können. Je präziser der Ausgangszustand bei Diagnosestellung mit den hämodynamischen Gegebenheiten eruiert wird, desto besser kann ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden. Dieses Konzept kann ebenso konservative wie medikamentöse, interventionelle und operative Bestandteile enthalten sowie als Hybrid-Eingriff oder als Kombination verschiedener Therapieoptionen durchgeführt werden. Durch immer bessere pathophysiologische Kenntnis vor allem auf genetischer Ebene gibt es im Tierversuch erste kurative Therapieansätze in Form einer genetischen Therapie der Pulmonalgefäße, die möglicherweise in Zukunft auch die Reversibilität der pulmonalarteriellen Umbauprozesse umfassen.

## 6 Anhang

### Datenblatt

Follow-up-Studie: pulmonale Hypertonie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

#### 1. Retrospektive Daten aus der Patientenakte

##### 1.1 Patientendaten

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
Geschlecht [M/W]:	Gewicht [kg]:	Länge [cm]:
HK-Datum:	Alter zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung:	J      M      T
Ergebnis der Testung:	Responder <input type="checkbox"/>	Non-responder <input type="checkbox"/>
pCO <sub>2</sub> bei HK [mmHg]	CO <sub>2</sub> -Partialdruck:	
Hauptdiagnosen:		
Datum der letzten Nachuntersuchung:	Alter (lt. Akte) zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung:	J      M      T

##### 1.2 Klinik und Diagnostik

Untersuchungsbefunde:		
SO <sub>2</sub> (Pulsoxymeter) [%]    O <sub>2</sub> -Sättigung:		
EKG:	HF [Schläge/min]:	
	QRS-Dauer [ms]:	
	QT-Dauer [ms]:	
	Rhythmusstörungen:	ja <input type="checkbox"/>

Sokolow-Index:	rechter Ventrikel systolisch/diastolisch [mV]:		
Echokardiographie:	RVEDD [mm]    enddiastolischer rechtsventrikulärer Durchmesser:		
	LVEDD [mm]    enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser:		
	FS [%]    Verkürzungsfraction:		
	TI    Trikuspidalinsuffizienz:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
		Gradient:	
		Schweregrad:	
PI    Pulmonalinsuffizienz:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
	Gradient:		
	Schweregrad:		
Röntgen-Thorax:	Lungenperfusion:	normal <input type="checkbox"/>	
		vermehrt <input type="checkbox"/>	
		vermindert <input type="checkbox"/>	
	periphere Gefäßabbrüche:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
HTQ    Herz-Thorax-Quotient:			
Hämodynamik:	SaO2 [%]    arterielle O <sub>2</sub> -Sättigung:		
	SvO2 [%]    gemischtvenöse O <sub>2</sub> -Sättigung:		
	SO <sub>2</sub> AP [%]    pulmonalarterielle O <sub>2</sub> -Sättigung:		
	SO <sub>2</sub> PV [%]    pulmonalvenöse O <sub>2</sub> -Sättigung:		
	SO <sub>2</sub> LA [%]    O <sub>2</sub> -Sättigung linker Vorhof:		
	PAPS [mmHg]    systolischer Pulmonalarteriendruck:		
	PAPD [mmHg]    diastolischer Pulmonalarteriendruck:		
	PAPM [mmHg]    mittlerer Pulmonalarteriendruck:		

Fortsetzung Hämodynamik	ZVD [mmHg]      zentraler Venendruck:
	LVEDP [mmHg]    linksventrikulärer enddiastolischer Druck:
	RVEDP [mmHg]    rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck:
	LVPS [mmHg]      linksventrikulärer systolischer Druck:
	RVPS [mmHg]      rechtsventrikulärer systolischer Druck:
	LAP [mmHg]       linksatrialer Druck:
	RAP [mmHg]       rechtsatrialer Druck:
	Rp/Rs      pulmonaler Widerstand / systemischer Widerstand =
	Pp/Ps      pulmonaler Druck / systemischer Druck =
	Qp/Qs      pulmonaler Blutfluss / systemischer Blutfluss =
funktionelle Klassifikation nach NYHA:	Klasse:

### 1.3 Labor

Hb zum Zeitpunkt der HK [g/dl]:
Hkt zum Zeitpunkt der HK [%]:

### 1.4 Therapie

Therapie der Grundkrankheit:		
Medikamentöse Therapie:	Sauerstoff-Therapie <input type="checkbox"/>	Digitalis <input type="checkbox"/>
	Theophyllin <input type="checkbox"/>	Diuretika <input type="checkbox"/>
	NO-Therapie <input type="checkbox"/>	Epoprostenol-Therapie <input type="checkbox"/>
	Nifedipin <input type="checkbox"/>	Antikoagulantien <input type="checkbox"/>
	Iloprost-Therapie    inhalativ <input type="checkbox"/>	Bosentan-Therapie <input type="checkbox"/>

	i.v. <input type="checkbox"/>				
	sonstige: <input type="checkbox"/>				
Operationen	palliative OP:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		
		durchgeführte OP:			
		Alter zum Zeitpunkt der OP:	J	M	T
	korrigierende OP:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>		
		durchgeführte OP:			
		Alter zum Zeitpunkt der OP:	J	M	T
		Komplette Kreislauftrennung <input type="checkbox"/>	Kreislauftrennung mit Fenestration <input type="checkbox"/>		

## 2. Nachuntersuchung

### 2.1 Untersuchungs- und Patientendaten

Datum der Nachuntersuchung:					
Patient lebt <input type="checkbox"/>	Patient verstorben <input type="checkbox"/>	im Alter von:	J	M	T
Alter:	J	M	T	Gewicht [kg]:	Länge [cm]

### 2.2 Diagnostik

SO <sub>2</sub> (Pulsoxymeter) [%]    O <sub>2</sub> -Sättigung:		
EKG:	HF [Schläge/min]:	
	QRS-Dauer [ms]:	
	QT-Dauer [ms]:	
	Rhythmusstörungen:	ja <input type="checkbox"/>
Sokolow-Index:	Rechter Ventrikel [mV]:	
Sechs-Minuten-Gehtest [m]:		



<i>Fortsetzung Dimensionen</i>	<i>PK=Pulmonalklappe AK=Aortenklappe PA=Pulmonalarterie)</i>	LVD <sub>Des</sub> -D1 [mm] senkrecht zum Septum	Durchmesser des LV Querschnittbild in Höhe Papillarmuskelspitzen	
		LVD <sub>Des</sub> -D2 [mm] parallel zum Septum	Durchmesser des LV Querschnittbild in Höhe Papillarmuskelspitzen	
		PKD <sub>ed</sub> [mm] parasternal kurze Achse	Durchmesser Pulmonalklappe Enddiastolisch	
		MPAD <sub>ed</sub> [mm] parasternal kurze Achse Mitte zw. PK u. Bifurkation	Durchmesser Arteria pulmonalis Enddiastolisch	
		AKD <sub>ed</sub> [mm] in gleicher Darstellung wie PKD	Durchmesser Aortenklappe Enddiastolisch	
		LPA [mm] parasternal kurze Achse, direkt nach Abgang	Durchmesser linke Pulmonalarterie	
		RPA [mm] parasternal kurze Achse, direkt nach Abgang	Durchmesser rechte Pulmonalarterie	
	Messungen im 4-Kammer- Blick	RAA <sub>es</sub> [mm <sup>2</sup> ]	rechtsatriale Fläche endsystolisch	
		RVA <sub>ed</sub> [mm <sup>2</sup> ]	rechtsventrikuläre Fläche enddiastolisch	
		RVA <sub>es</sub> [mm <sup>2</sup> ]	rechtsventrikuläre Fläche endsystolisch	
		LVA <sub>ed</sub> [mm <sup>2</sup> ]	linksventrikuläre Fläche enddiastolisch	
		LVA <sub>es</sub> [mm <sup>2</sup> ]	linksventrikuläre Fläche endsystolisch	
	Messung subcostal	TVD <sub>ed</sub> [mm] Anulus der Trikuspidalklappe	Durchmesser Trikuspidalklappe Enddiastolisch	
		IVC <sub>min</sub> [mm] knapp unterhalb der Einmündung der Lebervenen	Durchmesser minimal	

### 2.3.2 Doppler

Basisdaten	arterieller Blutdruck [mmHg] oszillometrisch	systolisch:	diastolisch:
------------	---	-------------	--------------



	HF [Schläge/min]:				
Messungen von Flussgeschwindigkeiten und Zeitintervallen-Farbdoppler	rechter Ventrikel	PA Vmax [m/s]	maximale Geschwindigkeit des Blutflusses in der Pulmonalarterie		
		PA-VTI [cm]			
		RVOT-ET [ms] Messung in RVOT unterhalb der PK, für Tei-Index	Ejektionszeit =b		
		PI Pulmonalinsuffizienz	keine <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/>		
			Ved [m/s] enddiastolische Geschwindigkeit:		
		TI Trikuspidalinsuffizienz	keine <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/>		
			Vmax [m/s] maximale Geschwindigkeit des Blutflusses:		
		TV Trikuspidalklappen-einstrom	Messpunkt ist die Spitze der Trikuspidalklappensegel; Registrierung mit Atemkurve	E-Welle [m/s]	
				A-Welle [m/s]	
				Vmean [m/s]	
	Tei-Index	a-Zeitintervall [ms] Mittelwert über 5 Schläge			
		b-Zeitintervall [ms] Mittelwert über 5 Schläge	siehe RVOT-ET		
	IVC-Fluss Fluss in der V. cava inferior	Muster IVC-Fluss + atemabhängige Änderung			
Forsetzung Messungen von Flussgeschwindigkeiten und Zeitintervallen-Farbdoppler	Linker Ventrikel	MV Mitralklappe	Messpunkt ist die Spitze der Mitralklappensegel	E-Welle [m/s]	
				A-Welle [m/s]	
				Vmean [m/s]	
		Ao asc Vmax [m/s] max. Geschwindigkeit in der Aorta ascendens:	PW-Doppler, apikaler 5-Kammer-Blick		
	Ao asc VTI [cm]	PW-Doppler, apikaler 5-Kammer-Blick			

	VSD Vmax [m/s] max. Geschwindigkeit des Flusses durch Ventrikel-septumdefekt	
	PDA Vmax [m/s] max. Geschwindigkeit des Flusses durch persistierenden Ductus arteriosus	

### 2.3.3 Fakultative Messungen

Gewebe-Doppler	IVA [m/s] isovolumetrische Beschleunigungszeit:
Doppler	PV-Einstrom:

## 2.4 Klinik

Zyanose:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Hepatomegalie:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eupnoe: <input type="checkbox"/>	Dyspnoe/Tachypnoe: <input type="checkbox"/>	

## 2.5 Labor

Hb [g/dl]:
Hkt [%]:

## 2.6 Sonstige


## 2.7 Definitionen

### zu 2.3.1:

#### **Morphologie/Pathologie:**

- endsystolisch: geringster Abstand Septum-LVPW (M-Mode) bzw. geringster Querdurchmesser LV (4-Kammer)
- enddiastolisch: Beginn QRS-Komplex
- parasternal kurze Achse, diastolische Separation Epikard-Perikard an der LV-Hinterwand, Höhe Papillarmuskelspitze

#### **Dimensionen:**

- Berechnung Exzentrizität-Index:  $D2/D1$  systolisch und diastolisch
- zu *RVAed* bzw. *RVAes*: berechnet wird zusätzlich change in area als:  
 $100 \times (RVAed - RVAes) / RVAed$
- zu *IVCmin*: atemabhängige Änderung des IVC-Durchmessers:  
 Messung am Ende einer normalen Inspiration

### zu 2.3.2:

#### **Messungen von Flussgeschwindigkeiten und Zeitintervallen, Farbdoppler:**

- zu *PI*: Grad 1: Regurgitations-Jet nur im prox. Drittel des PA-Stammes  
 Grad 2: Regurgitations-Jet im gesamten PA-Stamm:  
 Grad 3: Regurgitations-Jet bis in prox. Drittel der rechten und/oder linken Pulmonalarterie
- zu *TI*: Definition der TI im Farb-Doppler (Vorschlag nach Wu 1993):  
 Grad 1:  $RJA/BSA < 4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und  $RJA/RAA < 30 \%$   
 Grad 2:  $RJA/BSA \ 4 - 10 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und  $RJA/RAA \ 30 - 50 \%$   
 Grad 3:  $RJA/BSA > 10 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und  $RJA/RAA > 50 \%$   
 (RJA = regurgitation jet area; BSA = body surface area, RAA = right atrial area)  
Alternative: Fläche des Regurgitations-Jet wird planimetrisch erfasst und die Ratio RJA/RAA gebildet
- zu *TV*: zur Auswertung jeweils 3 konsekutive Zyklen in Inspiration und Expiration, beginnend mit dem 1. Zyklus nach dem Beginn der jeweiligen Atemphase; getrennte Berechnung für E-Welle und A-Welle:

max. Höhe,  $V_{\text{mean}}$

-zu *Tei-Index*: entspricht myocardial performance index (MPI)  
(ICT + IRT)/ET (wird zentral berechnet)

ICT = isovolumetrische Kontraktionszeit  
IRT = isovolumetrische Relaxationszeit  
ET = Ejektionszeit

Erläuterung: erforderlich sind hierfür die folgenden Messungen:  
(ICT + IRT)/ET = (a – b)/b

a = Zeitintervall Ende TV-Einstrom bis Beginn nächster TV-Einstrom [msec]  
PW-Doppler Höhe TV-Klappen-Spitze, 4-Kammerblick,  
Mittlung über fünf konsekutive Schläge

b = Zeitintervall Beginn bis Ende RV-Ausstrom (Ejektionszeit =RVOT-ET) [msec]  
PW-Doppler knapp unter der PK-Ebene in der parasternal kurzen Achse,  
Mittlung über fünf konsekutive Schläge

-zu *IVC-Fluß*: Muster IVC-Fluß + atemabhängige Änderung  
normal: antegrad, biphasisch, systolisch-diastolisch,  
Zunahme bei Inspiration  
pathologisch: antegrad bei Inspiration, retrograd bei Expiration

## 7 Literaturverzeichnis

- Abadir S, Sarquella-Brugada G, Mivelaz Y, Dahdah N, Miró J. Advances in paediatric interventional cardiology since 2000. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 569-582
- Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetitesuppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-616
- Adatia I, Haworth SG. Circulating endothelin in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1993; 69: 233-236
- Adatia I, Barrow SE, Stratton PD, Ritter JM, Haworth SG. Effect of intracardiac repair on biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin in children with a left to right shunt. *Br Heart J* 1994; 72: 452-456
- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 111-117
- Barer GR, Howard P, Shaw JW. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol* 1970; 211: 139-155
- Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208
- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-1868
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R; Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125
- Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Eocchino L, Lima PN, Goehr M, Cunha MA, Kawaguchi AT, Salerno TA. Successful reversal of pulmonary hypertension in Eisenmenger complex. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 279-280
- Batyrallyev TA, Makhmutkhodzhaev SA, Esinci E, Pataraiia SA, Pershukov IV, Sidorenko BA, Preobrazhenskiĭ DV. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part VII. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of primary (idiopathic) pulmonary arterial hypertension. *Kardiologiia* 2007; 47: 44-56
- Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic

- era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733-740
- Berger G, Azzam ZS, Hoffman R, Yigla M. Coagulation and Anticoagulation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 376-379
- Blanco Vich I, Belda Ramírez J, Casan Clarà P. Noninvasive, indirect measurement of pulmonary artery pressure. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 267-271
- Borghi A, Ciuffreda M, Quattrociochi M, Preda L. The grown-up congenital cardiac patient. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 78-82
- Brás-Silva C, Leite-Moreira AF. Myocardial effects of endothelin-1. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27: 925-951
- Breuer J, von Brenndorff CI, Baden W, Sieverding L, Steil E, Häberle L, Fenchel G, Apitz J. Improvement of perioperative hemodynamics and gas exchange by inhalation of nitric oxide in children with congenital cardiopulmonary defects. *Z Kardiol* 1995; 84: 1009-1017
- Breuer J. Selektive Beeinflussung des Pulmonalkreislaufes durch Inhalation mit Stickstoffmonoxid (NO) bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern: Hämodynamik, Gasaustausch und toxikologische Aspekte. Habilitationsschrift. Tübingen: 1998
- Breuer J. Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie. In: Apitz C, Hrsg.. Pädiatrische Kardiologie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2002: 488-489
- Brockmeier K, Hoppe UC. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. In: Erdmann E, Hrsg.. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Heidelberg - Berlin: Springer Medizin Verlag, 2008: 394-395
- Bubenheimer P. Echokardiographie. In: Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP, Hrsg.. Herzkrankheiten. Berlin: Springer-Verlag, 2004: 219-247
- Budev MM, Arroliga AC, Jennings CA. Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 1: 9-17
- Cachat F, Di Paolo ER, Sekarski N. Behandlung der arteriellen Hypertonie im Kindesalter: Aktuelle Empfehlungen. *Paediatrica* 2004; 15: 35-43
- Cauduro PB, Nobre MR, Atik E, Demarchi LM. Twenty-year-old woman with pulmonary hypertension, syncope, and severe headache. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 517-532
- Chatterjee K, De Marco T, Alpert J. Pulmonary hypertension: hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1925-1933
- Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation:

- determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 627-634
- Cheng JW. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther* 2008; 30: 825-833
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-75
- Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation* 1993; 87: 440-446
- Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349
- Deng W, Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ, Murthy SN, Kadowitz PJ. Gene therapy techniques for the delivery of endothelial nitric oxide synthase to the lung for pulmonary hypertension. *Methods Mol Biol* 2010; 610: 309-321
- Desole S, Kähler CM. Decompensated pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 Suppl 6: 215-218
- Dinh Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Wallwork J. Impairment of pulmonary endothelium-dependent relaxation in patients with Eisenmenger's syndrome. *Br J Pharmacol* 1990; 99: 9-10
- Doi S. Differential diagnosis of pulmonary hypertension. *Nippon Rinsho* 2008; 66: 2127-2132
- Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens. *Zeitschr Klin Med* 1897; 32 Suppl: 1-28
- Euler US von, Liljestrand IA. Observations on the pulmonary arterial pressure in the cat. *Acta physiol scand* 1946; 14: 301-320
- Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation*. 2011, 123: 1227-1232

- Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*. 1979; 60: 760-766
- Frank H, Globits S, Glogar D, Neuhold A, Kneussl M, Mlczoch J. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 27-31
- Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-721
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-725
- Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502
- Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J; Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157
- Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated



- with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-1066
- Gault JH, Morrow AG, Gay WA Jr, Ross J Jr. Atrial septal defect in patients over the age of forty years. Clinical and hemodynamic studies and the effects of operation. *Circulation* 1968; 37: 261-272
- Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, Hervé P, Jolliet P, Kaisers U, Litvan H, Macrae DJ, Maggiorini M, Marczin N, Mueller B, Payen D, Ranucci M, Schranz D, Zimmermann R, Ullrich R. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1029-1041
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-164
- Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-1413
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-1739
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martínez ML, Sandoval J. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Coll Cardiol* 2001; 38: 1137-1142
- Grapsa I, Pavlopoulos H, Dawson D, Gibbs JS, Nihoyannopoulos P. Retrospective study of pulmonary hypertensive patients: is right ventricular myocardial performance index a vital prognostic factor? *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 152-160
- Gutheil H. Normalbild des EKG. In: Gutheil H, Hrsg.. *EKG im Kindes- und Jugendalter*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1998: 18,21
- Gutheil H. Störungen der Reizbildung. In: Gutheil H, Hrsg.. *EKG im Kindes- und Jugendalter*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1998: 194
- Haehling von S, Stepney R, Anker SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: Highlights from the 5th Cachexia Conference. *Int J Cardiol* 2010; 144:

347-349

- Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Jones PL, Maitland ML, Michelakis ED, Morrell NW, Newman JH, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 Suppl: 10-19
- Heath D, Edwards J. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18: 533-547
- Hegewald MJ, Markewitz B, Elliott CG. Pulmonary hypertension: clinical manifestations, classification and diagnosis. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; 156: 5-14
- Henkens IR, Gan CT, van Wolferen SA, Hew M, Boonstra A, Twisk JW, Kamp O, van der Wall EE, Schalij MJ, Vonk Noordegraaf A, Vliegen HW. ECG monitoring of treatment response in pulmonary arterial hypertension patients. *Chest* 2008; 134: 1250-1257
- Herrera EL, Zárate JS, Solano JF, Martínez LE, Zamudio TR, Bautista EG. Clinical-hemodynamic correlation of the NYHA/WHO system in idiopathic pulmonary artery hypertension. Clinical, therapeutic and long-term prognosis implications. *Arch Cardiol Mex* 2008; 78: 148-161
- Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-1870
- Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-334
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grimminger F, Rosenkranz S. Dana Point: What is new in the treatment of pulmonary hypertension? *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 191-195
- Hoepfer MM. Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives. *Pneumologie* 2010; 64: 577-582
- Hopkins WE. Severe pulmonary hypertension in congenital heart disease: a review of Eisenmenger syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 517-523
- Houde C, Bohn DJ, Freedom RM, Rabinovitch M. Profile of paediatric patients with

pulmonary hypertension judged by responsiveness to vasodilators. *Br Heart J* 1993; 70: 461-468

Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 1085-1091

Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-169

Jadcherla SR, Vijayapal AS, Leuthner S. Feeding abilities in neonates with congenital heart disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2009; 29: 112-118

Jensen AS, Iversen K, Vejstrup NG, Hansen PB, Søndergaard L. Eisenmenger syndrome. *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 1270-1275

Kehl HG, Schmidt C, Tjan TDT, Scheld HH, van Aken HK, Zahn PK. Kongenitale Herzvitien im Erwachsenenalter. Perioperative Echokardiographie für notfallmäßige und elektive nicht-kardiochirurgische Operationen. *Intensivmed* 2006; 43: 310-330

Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon M, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87 Suppl: 138-151

Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1035-1041

Krovetz LJ, McLoughlin TG, Mitchell MB, Schiebler GL. Hemodynamic findings in normal children. *Pediatr Res* 1967; 1: 122-130

Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* 2008; 93: 464-468

Lang I. Neues über pulmonale Hypertension. *J Kardiol* 2004; 11: 21-29

Lock JE, Einzig S, Bass JL, Moller JH. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1982; 3: 41-46

- Leuchte HH. Beeinflussung der pulmonalen Hypertonie mit inhalativen Prostanoiden und einem selektiven Phosphodiesterase – Inhibitor in einem Modell der isoliert ventilierten und perfundierten Kaninchenlunge. Dissertationsschrift. Gießen: 2001
- López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Suffoletto M, Murali S, Gorcsan J, Edelman K. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 23
- López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 2006; 98: 973-977
- López-Candales A, Rajagopalan N, Kochar M, Gulyasy B, Edelman K. Systolic eccentricity index identifies right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2008; 129: 424-426
- Loup O, von Weissenfluh C, Gahl B, Schwerzmann M, Carrel T, Kadner A. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 105-111
- Lundsgaard C, Van Slyke DD. Cyanosis. *Medicine* 1923; 2: 1-76
- Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Møller J, Stiris T, Biban P, Cornick P, Goldman A, Göthberg S, Gustafsson LE, Hammer J, Lönnqvist PA, Sanchez-Luna M, Sedin G, Subhedar N. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 2004; 30: 372-380
- Marx M, Huber WD, Crone J, Lammer J, Perneczky-Hintringer E, Heller S, Schlemmer M, Salzer-Muhar U. Interventional stent implantation in a child with patent ductus venosus and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 501-504
- Matthay R, Berger H. Cardiovascular function in cor pulmonale. *Clin Chest Med* 1983; 4: 269-295
- Mayatepek E. Erkrankungen der Nebennieren. In: Mayatepek E, Hrsg. Pädiatrie. München – Jena: Urban & Fischer, 2007
- McCulloch KM, Docherty C, MacLean MR. Endothelin receptors mediating contraction of rat and human pulmonary resistance arteries: effects of chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1621-1630
- McGoon M. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493-508

- Métraiiller JC. Respiratory insufficiency. *Rev Med Suisse* 2007; 3: 463-467
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492
- Natale ME, Piña IL. Evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 136-140
- Nathan S, Shlobin O, 2005: New pulmonary arterial hypertension treatment data to update clinical practice. <http://www.medscape.com/viewarticle/576044> (Zugriffsdatum: 27.06.2008)
- Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1789-1798, 1800
- Nelson GS, Sayed-Ahmed EY, Kroeker CA, Sun YH, Keurs HE, Shrive NG, Tyberg JV. Compression of interventricular septum during right ventricular pressure loading. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 2639-2648
- Norris MK, Roland JM. Perioperative management of pulmonary circulation in children with congenital cardiac defects. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1994; 5: 255-262
- Nusmeier A, de Jongste JC, Bos AP, Lam J, Hoekstra MO. Clinical thinking and decision-making in practice. A new-born with dyspnea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1501-1506
- Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2006; 60: 749-771
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly RT, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *An Intern Med* 1996; 124: 820-824
- Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Sato N, Nakanishi N, Miyatake K. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J* 2002; 143: 739-744
- Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-652

- Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E, Fishman AP. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-1221
- Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006; 145: 152-153
- Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107-1118
- Petkov V, Doberer D. Pulmonale Hypertonie. *Journal für Hypertonie* 2003; 7: 7-14
- Pietra GG., Edwards WD., Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-1206
- Posteraro A, Salustri A, Trambaiolo P, Amici E, Gambelli G. Echocardiographic estimation of pulmonary pressures. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 545-554
- Puwanant S, Park M, Popović ZB, Tang WH, Farha S, George D, Sharp J, Puntawangkoon J, Loyd JE, Erzurum SC, Thomas JD. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; 121: 259-266
- Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, Hervé P, Duroux P, Dinh-Xuan AT, Simonneau G. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 440-446
- Rastogi D, Ngai P, Barst RJ, Koumbourlis AC. Lower airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and primary pulmonary hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 50-55
- Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003 Sep; 58: 797-800
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223
- Rokseth R, Sorland S, Cappelen C Jr, Dundas P, Eek S, Skraastad E. Banding of the

- pulmonary artery in children with ventricular septal defects and pulmonary hypertension. A preliminary report. *Acta Chir Scand Suppl* 1965; 356: 70-75
- Rosenkranz S. Pulmonalarterielle Hypertonie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2007; 2: 101-119
- Rosenkranz S. Neue Konzepte in der Pathogenese der pulmonal arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 167-169
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903
- Saggar R, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS, Derhovanessian A, Gupta S, Saggar R. Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 147-160
- Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martínez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466-474
- Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5: 591-602
- Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A, Lai YJ, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2691-2694
- Schranz D. Pulmonale Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151: 424-441
- Schranz D. Pulmonale Hypertonie im Kindesalter. *Intensivmedizin up2date* 2006; 2: 177-193
- Schultz K, Fanburg BL, Beasley D. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha promote growth factor-induced proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 2528-2534
- Schulze-Neick I, Breuer J, Kreuder J, Sieverding L, 2005: Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/023-005.htm> (Zugriffsdatum: 30.03.2006)
- Schumacher G, Schreiber HP, Lorenz K, Bühlmeier K. Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie. In: Schumacher G, Bühlmeier K, Hrsg. Diagnostik angeborener Herzfehler. Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH 1989; 108

- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784
- Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation of CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 79-82
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5-12
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 43-54
- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in right ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 38: 273-294
- Sopeña B, Gimena B, Pérez-Rodríguez MA, Rivera A. An unusual cause of pulmonary hypertension and refractory edema. *Int J Cardiol* 2011; 148: 1-2
- Takahashi K, Kogaki S, Matsushita T, Nasuno S, Kurotobi S, Ozono K. Hypoxia induces alteration of bone morphogenetic protein receptor signaling in pulmonary artery endothelial cell. *Pediatr Res* 2007; 61: 392-397
- Takemiya K, Kai H, Yasukawa H, Tahara N, Kato S, Imaizumi T. Mesenchymal stem cell-based prostacyclin synthase gene therapy for pulmonary hypertension rats. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 409-417
- Tan RT, Kuzo R, Goodman L. Utility of CT scan for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998; 113: 1250-1256
- Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136
- Tulloh R. Etiology, diagnosis, and pharmacologic treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 115-128
- Van Albada ME, Bartelds B, Wijnberg H, Mohaupt S, Dickinson MG, Schoemaker RG, Kooi K, Gerbens F, Berger RM. Gene expression profile in flow-associated pulmonary arterial hypertension with neointimal lesions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: 483-491
- Vargo TA. Cardiac Catheterization: Hemodynamic Measurements. In: Garson A, Bricker



- JT, Fisher DJ, Neish SR, Hrsg. The science and practice of pediatric cardiology. Baltimore - Philadelphia - London - Paris - Bangkok - Buenos Aires - Hong Kong - Munich - Sydney - Tokyo - Wroclaw: Williams & Wilkins, 1998: 964
- Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-92
- Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 317-321
- Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani HA. Therapy of pulmonary arterial hypertension. *Internist (Berl)* 2009; 50: 1101-1102, 1104-1109
- West JB. Pulmonary pathophysiology-the essentials. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995
- West JB. Assessing pulmonary gas exchange. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1336-1338
- Widimsky J. Noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Prog Respir Res* 1985; 20: 69-75
- Wilkenshoff U, Kruck I. 2-D-Echokardiographie, M-Mode-, Doppler-Echokardiographie. In: Wilkenshoff U, Kruck I, Hrsg.. Handbuch der Echokardiographie. Berlin - Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2002: 4-5
- Wilkenshoff U, Kruck I. Funktionsprüfung des linken Ventrikels: Globale Funktion. In: Wilkenshoff U, Kruck I, Hrsg.. Handbuch der Echokardiographie. Berlin - Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2002: 199
- Wilkenshoff U, Kruck I. Normalwerte und Formeln: Eindimensionale (M-Mode) und zweidimensionale Echokardiographie. In: Wilkenshoff U, Kruck I, Hrsg.. Handbuch der Echokardiographie. Berlin - Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2002: 202-204
- Wilkenshoff U, Kruck I. Normalwerte und Formeln: Doppler-Echokardiographie. In: Wilkenshoff U, Kruck I, Hrsg.. Handbuch der Echokardiographie. Berlin - Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2002: 210
- Wilson AG, Harris CN, Lavender JP, Oakley CM. Perfusion lung scanning in obliterative pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1973; 35: 917-930
- Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. German Working Group on Pediatric

Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995-2007

Young D, Mark H. Fate of the patient with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1971; 28: 658-669

Zaman MJ, Sanders J, Crook AM, Feder G, Shipley M, Timmis A, Hemingway H. Cardiothoracic ratio within the "normal" range independently predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Heart* 2007; 93: 491-494

## **8 Danksagung**

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. Johannes Breuer, Direktor der Abteilung für Kinderkardiologie der Universitätskinderklinik Bonn, für seine Unterstützung während der gesamten Arbeit sowie für die Bereitstellung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

In tiefer Verbundenheit danke ich meiner gesamten Familie insbesondere meinem Mann Dionysius, meinen Eltern und Freunden für ihre vielfältige Unterstützung, Motivation, anregende Kritik und liebevolle Ermunterung.