

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

***Einschätzung der diagnostischen und prognostischen
Relevanz der intravaskulären optischen
Kohärenztomographie der Pulmonalarterien für Patienten
mit pulmonaler Hypertonie***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Emilie Zeiger

aus Wels (Österreich)

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Sebastian Michel
PD Dr. med. Katrin Milger-Kneidinger

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Joseph Pattathu
PD Dr. med. Anja Tengler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022

Gewidmet

Meiner Mama Gabriele und meiner Schwester Sophie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG.....	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	9
TABELLENVERZEICHNIS.....	10
VERZEICHNIS DER DIAGRAMME	11
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	12
1 EINLEITUNG.....	14
1.1 DEFINITION DER PH	14
1.2 KLASSIFIKATION DER PH	14
1.3 KLINISCHE BEDEUTUNG DER PH.....	17
1.4 BESONDERHEITEN DER PH IM KINDESALTER	17
1.4.1 <i>Relevante Formen der PH im Kindesalter</i>	17
1.4.2 <i>Epidemiologie der PH im Kindesalter</i>	17
1.4.3 <i>Symptome und Diagnostik der PH im Kindesalter</i>	18
1.4.4 <i>Klinische Einteilung der PH im Kindesalter</i>	19
1.4.5 <i>Therapie und Risikoerfassung der PH im Kindesalter</i>	20
1.4.6 <i>Prognose der PH im Kindesalter</i>	22
1.5 HISTOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER PULMONALARTERIEN BEI PATIENTEN MIT PH	23
1.6 BESONDERE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN BEI PATIENTEN MIT PH IM RAHMEN EINER RHKU.....	24
1.6.1 <i>Angiographie</i>	24
1.6.2 <i>Intravaskulärer Ultraschall</i>	25
1.6.3 <i>Optische Kohärenztomographie</i>	26
2 FRAGESTELLUNG.....	29
3 METHODIK	31
3.1 ETHISCH-RECHTLICHE ASPEKTE DER STUDIE	31
3.2 PATIENTENSELEKTION	31
3.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	32
3.4 VERWENDETE GERÄTE UND SOFTWARE	33
3.5 OCT-UNTERSUCHUNGSABLAUF	33
3.5.1 <i>Datenaufnahme der OCT</i>	36
3.6 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER OCT	36

3.6.1	<i>Das Prinzip der Interferometrie</i>	36
3.6.2	<i>Unterscheidung zweier Interferometrie-Techniken</i>	37
3.6.3	<i>Die unterschiedlichen OCT-Methoden</i>	38
3.6.4	<i>Die Bildqualität der OCT</i>	39
3.6.5	<i>Vergleich der OCT mit anderen bildgebenden Verfahren</i>	39
3.7	STUDIENABLAUF	40
3.7.1	<i>Beurteilung und Selektion der OCT-Aufnahmen</i>	40
3.7.2	<i>Ausmessung der OCT-Aufnahmen</i>	43
3.7.3	<i>Dokumentation der relevanten Daten</i>	46
3.7.4	<i>Einteilung des Patientenkollektivs</i>	47
3.7.5	<i>Einteilung der Patienten mit PH</i>	47
3.7.6	<i>Statistische Auswertung</i>	48
4	ERGEBNISSE	49
4.1	PATIENTENDATEN	49
4.1.1	<i>Biometrische Daten</i>	49
4.1.2	<i>Hämodynamik</i>	49
4.1.3	<i>OCT-Daten</i>	49
4.2	VERGLEICHE DER EINZELPARAMETER ZWISCHEN DEN PATIENTENGRUPPEN	50
4.2.1	<i>Biometrische Daten der Patientengruppen</i>	50
4.2.2	<i>Diagnosen der Patientengruppen</i>	52
4.2.3	<i>Hämodynamische Daten und Risikofaktoren der Patientengruppen</i>	55
4.2.4	<i>OCT-Daten der Patientengruppen</i>	59
4.2.5	<i>Vergleich der Patientengruppen</i>	61
4.3	VERGLEICH VON ZWEI UNABHÄNGIGEN MESSUNGEN DER WANDDICKE (INTRAOBSERVER-VARIABILITÄT)	66
4.4	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN OCT-DATEN UND DEN WEITEREN PATIENTENDATEN.....	67
4.5	TECHNISCHE ERGEBNISSE DER OCT-AUFNAHMEN	78
5	DISKUSSION	79
5.1	VERGLEICH UNSERER ERGEBNISSE MIT DEN ERGEBNISSEN ANDERER AUTOREN UND EINSCHÄTZUNG DER DIAGNOSTISCHEN UND PROGNOSTISCHEN RELEVANZ DER OCT FÜR PATIENTEN MIT PH.....	79
5.1.1	<i>Welche Ergebnisse der WT und des Quotienten WT/DM konnten andere Autoren bei Patienten mit PH und Patienten ohne PH mittels pulmonal-arteriellem OCT feststellen und wie lässt sich die diagnostische Relevanz der OCT für Patienten mit PH einschätzen?</i>	79
5.1.2	<i>Welche Korrelationen der OCT-Daten mit weiteren Patientendaten (hämodynamische Daten und etablierte Risikofaktoren) konnten bereits gezeigt werden und wie lässt sich die prognostische Relevanz der OCT für Patienten mit PH einschätzen?</i>	85
5.2	SIND DIE MIT OCT FESTGESTELLTEN ANGABEN ÜBER DIE WT DER PULMONALARTERIEN REPRODUZIERBAR?	87
5.3	SIND DIE MIT OCT FESTGESTELLTEN ANGABEN ÜBER DIE WT DER PULMONALARTERIEN VALIDE?	87

5.3.1	<i>Vergleich der OCT mit der Histologie in vivo</i>	87
5.3.2	<i>Vergleich der OCT mit der Histologie ex vivo</i>	92
5.4	WORAUF LÄSST SICH DIE IM OCT OFTMALS UNTERSCHIEDLICH DARGESTELLTE PULMONAL-ARTERIELLE GEFÄßWAND ZURÜCKFÜHREN?	93
5.5	WEITERE EINSATZGEBIETE DER OCT IN DEN PULMONALARTERIEN - CTEPH	94
6	LIMITATIONEN	96
7	FAZIT UND AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	98
8	LITERATURVERZEICHNIS	99
9	DANKSAGUNG	107
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	108
11	PUBLIKATIONSLISTE	109

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung

In der Betreuung von pädiatrischen Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) spielen für Diagnose- und Prognosestellung sowohl hämodynamische Parameter als auch Risikofaktoren eine bedeutsame Rolle und sind die Grundlage therapeutischer Entscheidungen. Trotzdem gestalten sich im klinischen Alltag Diagnostik und Prognoseerfassung bei pädiatrischen Patienten mit PH aufgrund von sehr unspezifischen Symptomen und mangelnder evidenzbasierter Studien im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen erschwert. Histologische Veränderungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand stehen sowohl ursächlich als auch sekundär im Zusammenhang mit der PH. Die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography (engl.), OCT) ermöglicht eine Darstellung der pulmonal-arteriellen Gefäßwand in vivo. In dieser Studie wurden die Unterschiede in den OCT-Parametern zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH untersucht und die OCT-Parameter mit der Hämodynamik korreliert. Ebenso wurde die Reproduzierbarkeit der OCT in den Pulmonalarterien ermittelt. Ziel dieser Studie war es, die klinische Relevanz der pulmonal-arteriellen OCT hinsichtlich Diagnostik und Prognose bei Patienten mit PH zu erfassen.

Ergebnisse

Im Vergleich zu Patienten ohne PH waren der absolute OCT-Parameter Wanddicke (wall thickness (engl.), WT) und der relative OCT-Parameter Quotient aus Wanddicke und Durchmesser (DM) (WT/DM) von Patienten mit PH signifikant erhöht. Signifikante Korrelationen zeigten sich auch zwischen den OCT-Parametern WT und WT/DM und den hämodynamischen Parametern, dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mean pulmonary arterial pressure (engl.), mPAP) und dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck (systolic pulmonary arterial pressure (engl.), sPAP), und den Risikofaktoren, also dem Quotienten aus mPAP und dem mittleren systemischen arteriellen Druck (mean systemic arterial pressure (engl.), mSAP) (mPAP/mSAP) und dem pulmonal-vaskulären Widerstandsindex (pulmonary vascular resistance index (engl.), PVRI). Ebenso korrelierte die WT signifikant mit dem pulmonal-vaskulären Widerstand (pulmonary vascular resistance (engl.), PVR). Zwei unabhängige Auswertungen der pulmonal-arteriellen OCT-Aufnahmen zeigten eine geringe mittlere Abweichung und

hohe Korrelation der beiden Messergebnisse. Und damit eine sehr geringe Intraobserver- Variabilität.

Fazit

Mittels pulmonal-arterieller OCT lassen sich signifikante Unterschiede in der absoluten und relativen WT zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH feststellen. Ebenso korrelieren hämodynamische Parameter der Pulmonalarterien signifikant mit der im OCT gemessenen absoluten und relativen WT. Diese Erkenntnis beleuchtet das Potenzial der OCT, als valider, direkt die pulmonal-arterielle Gefäßwand erfassender Parameter, zukünftig in die Diagnose- und Prognosestellung bei pädiatrischen Patienten mit PH einzugehen und so möglicherweise die Patientenbetreuung durch eine frühere und präzisere Wahrnehmung der intravasalen Pathologien zu verbessern.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Die pulmonal-arterielle Angiographie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 2: Die OCT in den Koronararterien</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 3: Patientenselektion</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 4: Die OCT-Sonde in der Lungenperipherie</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 5: Ablauf der OCT-Untersuchung</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 6: Abgrenzbarkeit der Intima-Media von der Adventitia in der OCT</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 7: Qualitätseingeschränkte Aufnahmen der Pulmonalarterien mittels OCT</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 8: Selektion der OCT-Querschnitte</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 9: Ausmessung der Gefäßwand einer Pulmonalarterie</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 10: Wanddicke der Pulmonalarterie eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie ..</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 11: Wanddicke der Pulmonalarterie eines Patienten der Kontrollgruppe</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 12: Gefäße unterschiedlicher Druckverhältnisse in der OCT</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 13: Axialer Verlauf eines pulmonal-arteriellen Gefäßes</i>	<i>88</i>

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 3. Klinische Einteilung der pulmonalen Hypertonie in ihre Schweregrade</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 4: Risikoerfassung der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 5: Eigenschaften der TD-OCT und der FD-OCT.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 6: Deskriptive Patientendaten.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 7: Vergleich der Patientengruppen</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 8: Intraklassenkorrelation zweier Messungen der Wanddicke</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 9: Zusammenhang zwischen den Patientendaten</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 10: Beschreibung der Aufnahmen mittels OCT.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 11: Übersicht der Ergebnisse der OCT in den Pulmonalarterien.....</i>	<i>83</i>

VERZEICHNIS DER DIAGRAMME

<i>Diagramm 1: Geschlechterverteilung der Patientengruppen.....</i>	<i>51</i>
<i>Diagramm 2: Diagnosegruppen der Patienten mit pulmonaler Hypertonie.....</i>	<i>53</i>
<i>Diagramm 3: Diagnosen der Kontrollgruppe.....</i>	<i>54</i>
<i>Diagramm 4: Einteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie entsprechend ihrer Hämodynamik.....</i>	<i>56</i>
<i>Diagramm 5: Vergleich des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks der Patientengruppen.....</i>	<i>58</i>
<i>Diagramm 6: Vergleich des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks der Patientengruppen.....</i>	<i>58</i>
<i>Diagramm 7: Vergleich des Quotienten aus mittlerem pulmonal-arteriellen Druck und mittlerem systemischen arteriellen Druck der Patientengruppen.....</i>	<i>59</i>
<i>Diagramm 8: Vergleich des Durchmessers der Pulmonalarterien der Patientengruppen.....</i>	<i>60</i>
<i>Diagramm 9: Vergleich der Wanddicke der Pulmonalarterien der Patientengruppen.....</i>	<i>60</i>
<i>Diagramm 10: Vergleich des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser der Pulmonalarterien der Patientengruppen.....</i>	<i>61</i>
<i>Diagramm 11: Bland-Altman-Analyse der Differenz zweier Messungen der Wanddicke.....</i>	<i>66</i>
<i>Diagramm 12: Korrelation der Wanddicke mit dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck.....</i>	<i>69</i>
<i>Diagramm 13: Korrelation der Wanddicke mit dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck.....</i>	<i>70</i>
<i>Diagramm 14: Korrelation der Wanddicke mit dem pulmonal-vaskulären Widerstand.....</i>	<i>70</i>
<i>Diagramm 15: Korrelation der Wanddicke mit dem Quotienten aus mittlerem pulmonal- arteriellen und mittlerem systemischen arteriellen Druck.....</i>	<i>71</i>
<i>Diagramm 16: Korrelation der Wanddicke mit dem pulmonal-vaskulären Widerstandsindex.....</i>	<i>72</i>
<i>Diagramm 17: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck.....</i>	<i>72</i>
<i>Diagramm 18: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck.....</i>	<i>73</i>
<i>Diagramm 19: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem Quotienten aus mittlerem pulmonal-arteriellen Druck und mittlerem systemischen pulmonal-arteriellen Druck.....</i>	<i>74</i>
<i>Diagramm 20: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem pulmonal-vaskulären Widerstandsindex.....</i>	<i>75</i>

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

<i>CHD-PAH</i>	<i>congenital heart disease – pulmonary arterial hypertension (engl.), pulmonal-arterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern</i>
<i>CI</i>	<i>cardiac index (engl.), Herzindex</i>
<i>CTEPH</i>	<i>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</i>
<i>DM</i>	<i>Durchmesser</i>
<i>FD-OCT</i>	<i>Frequency-Domain-OCT</i>
<i>HPAH</i>	<i>Hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie</i>
<i>HZV</i>	<i>Herzzeitvolumen</i>
<i>IPAH</i>	<i>Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie</i>
<i>IVUS</i>	<i>intravascular ultrasound (engl.), intravaskulärer Ultraschall</i>
<i>KG</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
<i>KOF</i>	<i>Körperoberfläche</i>
<i>KP</i>	<i>Kontrollpatienten</i>
<i>LCI</i>	<i>low coherence interferometry (engl.), Niedrig-Kohärenz-Interferometrie</i>
<i>mPAP</i>	<i>mean pulmonary arterial pressure (engl.), mittlerer pulmonal-arterieller Druck</i>
<i>mRAP</i>	<i>mean right atrial pressure (engl.), mittlerer rechtsatrialer Druck</i>
<i>mSAP</i>	<i>mean systemic arterial pressure (engl.), mittlerer systemischer arterieller Druck</i>
<i>OCT</i>	<i>optical coherence tomography (engl.), optische Kohärenztomographie</i>
<i>OFDI</i>	<i>optical frequency domain imaging (engl.), optische Frequenzbereichs-Reflektometrie</i>

<i>PAH</i>	<i>Pulmonal-arterielle Hypertonie</i>
<i>PCWP</i>	<i>pulmonary capillary wedge pressure (engl.), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck</i>
<i>PH</i>	<i>Pulmonale Hypertonie</i>
<i>PTPA</i>	<i>Perkutane transluminale pulmonale Angioplastie</i>
<i>PVR</i>	<i>pulmonary vascular resistance (engl.), pulmonal-vaskulärer Widerstand</i>
<i>PVRI</i>	<i>pulmonary vascular resistance index (engl.) pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex</i>
<i>RHKU</i>	<i>Rechtsherzkatheteruntersuchung</i>
<i>sPAP</i>	<i>systolic pulmonary arterial pressure (engl.), systolischer pulmonal-arterieller Druck</i>
<i>TAPSE</i>	<i>tricuspid annular plane systolic excursion (engl.)</i>
<i>TD-OCT</i>	<i>Time-Domain-OCT</i>
<i>WE</i>	<i>Wood Einheiten</i>
<i>WT</i>	<i>wall thickness (engl.), Wanddicke</i>

1 EINLEITUNG

1.1 *Definition der PH*

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein pathophysiologischer Zustand, der im Rahmen klinisch sehr unterschiedlicher Erkrankungen und in jedem Alter vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen auftreten kann (1). Sie wurde bis 2018 durch einen während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHKU) in Ruhe gemessenen mPAP von ≥ 25 mmHg charakterisiert (2-4). Seit der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza 2018 gilt die Empfehlung, bereits einen mPAP ≥ 20 mmHg zur Definition der PH heranzuziehen (4, 5), da bereits bei einem mPAP zwischen 20 und 25 mmHg die Mortalität erhöht ist. Außerdem soll ein PVR von > 3 Wood Einheiten (WE) (mmHg x min/l) ein zusätzliches Diagnosekriterium jeder Form der präkapillären PH darstellen (4, 5).

1.2 *Klassifikation der PH*

Die erste Konferenz der WHO über die PH wurde in Genf im Jahre 1973 abgehalten (6). Die hämodynamische Einteilung der PH entsprechend der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza 2018 erfolgt unter Berücksichtigung des mPAP, PVR und pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (pulmonary capillary wedge pressure (engl.), PCWP) (5). Sie ist in Tabelle 1 dargestellt. Nach der in der 5. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2013) festgelegten und in der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) abgewandelten Klassifikation lässt sich die PH klinisch in fünf Gruppen unterteilen (5, 7). Diese sind detailliert in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie wird nach der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) entsprechend ihrer Hämodynamik definiert: Präkapilläre PH, isolierte postkapilläre PH und kombinierte prä- und postkapilläre PH.

Definition	Hämodynamik			Gruppe
	mPAP (mmHg)	PVRI (WE x m ²)	PCWP (mmHg)	
Präkapilläre PH	> 20	≥ 3	≤ 15	1,3,4 und 5
Isolierte postkapilläre PH	> 20	< 3	> 15	2 und 5
Kombinierte prä- und postkapilläre PH	> 20	≥ 3	> 15	2 und 5

Gruppe 1: pulmonal-arterielle Hypertonie,

Gruppe 2: PH infolge von Linksherzerkrankungen,

Gruppe 3: PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie,

Gruppe 4: PH infolge von pulmonal-arteriellen Obstruktionen,

Gruppe 5: PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus.

Abkürzungen: mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie; PCWP: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; WE: Wood Einheiten.

Tabelle modifiziert nach Simonneau et al. 2019 (5).

Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie wird nach der in der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) modifizierten Klassifikation der PH in 5 Gruppen unterteilt.

1 PAH

- 1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
- 1.2 Hereditäre PAH
- 1.3 Medikamenten- oder Toxin-induziert
- 1.4 PAH assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portaler Hypertonie
 - 1.4.4 Angeborener Herzerkrankung (CHD-PAH)
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH bei Langzeit-Respondern zu Calciumkanalblockern
- 1.6 PAH mit Beteiligung von venösen oder kapillären Gefäßen (PVOD/PCH)
- 1.7 Persistierende PH des Neugeborenen

2 PH infolge von Linksherzerkrankungen

- 2.1 PH infolge eines Herzversagens mit erhaltener LVEF
- 2.2 PH infolge eines Herzversagens mit reduzierter LVEF
- 2.3 Erkrankung der Herzklappen
- 2.4 Angeborene oder erworbene Zustände, die zur post-kapillären PH führen

3 PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2 Restriktive Lungenerkrankungen
- 3.3 Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
- 3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung
- 3.5 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen

4 PH infolge von pulmonalarteriellen Obstruktionen

- 4.1 Chronisch thromboembolische PH
- 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen

5 PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen
 - 5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen
 - 5.3 Andere (u.a. Tumorobstruktionen, fibrosierende Mediastinitis)
 - 5.4 Komplexe angeborene Herzerkrankungen
-

Abkürzungen: CHD-PAH: PAH bei angeborenen Herzfehlern; IPAH: idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PCH: pulmonale kapilläre Hämangiomatose; PH: pulmonale Hypertonie; PVOD: pulmonale venookklusive Erkrankung.

Tabelle modifiziert nach Simonneau et al. 2019 (5). Deutsche Übersetzung in Anlehnung an Mebus et al. 2015 (8).

1.3 *Klinische Bedeutung der PH*

Obwohl die PH mit einer globalen Prävalenz von zirka 1 - 2 % im Erwachsenenalter weit verbreitet ist (9, 10), so ist die PH im Kindesalter mit einer Prävalenz von zirka 20 Patienten pro 1 Million Kinder sehr selten (11). Die Relevanz der PH im Kindesalter ergibt sich somit nicht aus ihrer Häufigkeit, sondern vor allem aus der trotz therapeutischer Fortschritte noch immer sehr ernstzunehmenden Prognose (12).

1.4 *Besonderheiten der PH im Kindesalter*

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) stellt eine präkapilläre Form der PH dar (13) und ist im Kindesalter mit zirka 88 % aller pulmonalen Hypertonien die vorherrschende Form (14).

1.4.1 *Relevante Formen der PH im Kindesalter*

Die im Kindesalter relevanten Gruppen der PAH lauten: 1.1 Idiopathische PAH (IPAH), 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) und 1.4.4 PAH bei angeborenen Herzfehlern (CHD-PAH) (8, 14). Auch die PH infolge von Lungenerkrankungen, welche am häufigsten mit der bronchopulmonalen Dysplasie assoziiert ist (3.5), sowie die persistierende PH des Neugeborenen (1.7) umfassen einen relevanten Anteil der PH Patienten im Kindesalter (4).

1.4.2 *Epidemiologie der PH im Kindesalter*

Bis heute sind keine exakten epidemiologischen Daten über die PH im Kindesalter vorliegend (15). Die Inzidenz der PH im Kindesalter konnte in Spanien auf zirka 4 Patienten pro 1 Million Kinder pro Jahr geschätzt werden (11), wohingegen in den Niederlanden auch von einer sehr viel höhere Inzidenz von zirka 63 Fälle pro 1 Million Kinder pro Jahr berichtet wurde (16). Grundlegende Unterschiede der Studien hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien, Diagnosekriterien und geographischer Reichweite sind bei Betrachtung und Vergleich der Ergebnisse zu beachten (4).

Die Gesamtprävalenz der PAH im Kindesalter in Europa konnte auf zirka 14 Fälle pro 1 Million Kinder geschätzt werden (11). Im Erwachsenenalter wird eine Gesamtprävalenz der PAH von zirka 15 - 60 Fälle pro 1 Million Personen angenommen (17, 18). Die Prävalenz der IPAH im Kindesalter kann in der westlichen Welt auf zirka 2,0 - 4,4 Patienten pro 1 Million Kinder geschätzt werden (11, 16, 19-21) und gleicht somit jener

im Erwachsenenalter (17). Die Inzidenz der IPAH im Kindesalter in Europa liegt mit 0,48 - 0,7 pro 1 Million Kinder pro Jahr (11, 16, 20) deutlich unter jener der Erwachsenen der westlichen Welt (17).

Für die CHD-PAH im Kindesalter konnten eine Prävalenz von 10,1 - 15,6 Fälle pro 1 Million Kinder und eine Inzidenz von 1,87 - 2,2 Fälle pro 1 Million Kinder pro Jahr gezeigt werden (11, 16).

1.4.3 Symptome und Diagnostik der PH im Kindesalter

Kinder mit PH präsentieren sich meist kränker als Erwachsene (22). Als Erstes treten sehr unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Belastungsdyspnoe auf (14, 21, 23). Außerdem ist die Gedeihstörung ein weit verbreitetes Symptom (1). Des Weiteren zeigen sich häufig sowohl eine abnehmende Leistungsfähigkeit und Synkopen bei Belastung (21, 23), als auch Kopfschmerzen, thorakale und pektanginöse Beschwerden (21). Letztere resultieren aus der unzureichenden koronaren Durchblutung der erhöhten rechtsventrikulären Muskelmasse bei fortgeschrittener Erkrankung (21). Ebenso typisch für die PH ist die Ruhezyanose als Ausdruck eines verminderten Herzzeitvolumens (HZV) (21). Die PH wird deswegen auch als „blue lips disease“ bezeichnet. Außerdem sind Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Ödeme, Aszites, Hepatomegalie), Kachexie, Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger typische Symptome (23). Hämoptysen gelten als Spätsymptom der Erkrankung (21).

Das mittlere Diagnosealter der PH im Kindesalter wurde mit zirka 2 - 7 Jahren beschrieben (14, 16). Die Diagnosestellung erfolgt im Kindesalter auf Grund sehr unspezifischer Symptome meist erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (15). Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bei Kindern mit PAH konnte von Berger et al. auf zirka 17 Monate geschätzt werden und scheint bei Patienten mit CHD-PAH am längsten zu sein (24 Monate bei Patienten mit CHD-PAH im Vergleich zu 14 Monaten bei Patienten mit IPAH und HPAH) (14). Dahingegen zeigten Barst et al. ein kürzeres Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bei Kindern mit PAH von zirka 9 Monaten und konnten die längere Latenzzeit bei Patienten mit CHD-PAH nicht bestätigen (24). Grundsätzlich ist die häufig sehr lange Latenzzeit bis zur Diagnosestellung auf Fehlinterpretation der Symptome (z.B. Synkopen-Epilepsie; Dyspnoe-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale) zurückzuführen (8).

Die Diagnostik der PH im Kindesalter sollte möglichst an einem Expertenzentrum, welches befähigt ist, alle notwendigen Untersuchungen zu veranlassen, durchgeführt werden (12). Während in der körperlichen Untersuchung Befunde wie Ruhezyanose, Wachstumsretardierung, Kachexie und bronchiale Obstruktion hinweisgebend für die PH sind, so ist die Echokardiographie diagnostisch wegweisend (23). Zur spezifischeren Beurteilung der Ventrikelmorphologie sowie dessen Funktionsfähigkeit kann die Magnetresonanztomographie als Ergänzung zur Echokardiographie herangezogen werden (8). Weitere diagnostische Schritte sind das EKG zum Aufdecken von Rechts-herzbelastungszeichen und Herzrhythmusstörungen, die Röntgen-Thorax-Untersuchung, bei der im Rahmen der PH häufig ein prominentes Pulmonalissegment, Gefäßrarefizierung in der Lungenperipherie und eine Rechtsherzvergrößerung zu finden sind, die Lungenfunktionstestung einschließlich der Diffusionskapazität und die Ventilations/Perfusions-Szintigraphie zum Ausschluss einer chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) (8, 12, 15, 21). Mittels hochauflösender Computertomographie können Lungenparenchymerkrankungen wie z.B. die Sklerodermie als Ursache der PH ausgeschlossen werden (21). Belastungsuntersuchungen wie die Spiroergometrie und der 6-Minuten-Gehtest sind ab dem Schulalter möglich und dienen einer objektiven Einschätzung der Belastbarkeit (8). Die RHKU mit Erfassung der Basis-Hämodynamik und Testung der Vasoreagibilität gilt als diagnostischer Goldstandard bei Patienten mit PH (8, 23).

1.4.4 Klinische Einteilung der PH im Kindesalter

Der klinische Schweregrad der PH wird, ähnlich der Einteilung der Herzinsuffizienz, in 4 Grade (klassifiziert nach NYHA) eingeteilt (21). Die detaillierte klinische Einteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Klinische Einteilung der pulmonalen Hypertonie in ihre Schweregrade

NYHA	Symptomatik
I	keine Symptome* unter normaler Belastung (keine Einschränkung der Belastbarkeit)
II	keine Symptome* in Ruhe, keine übermäßigen Symptome* unter normaler Belastung (leichte Einschränkung der Belastbarkeit)
III	keine Symptome* in Ruhe, übermäßige Symptome* unter normaler Belastung (deutliche Einschränkung der Belastbarkeit)
IV	Symptome* auch in Ruhe, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, Zunahme der Symptome* bei jeder Aktivität (Unfähigkeit zur Belastung)

* Symptome: Dyspnoe, Ermüdung, thorakale Schmerzen, Synkopen.

Tabelle modifiziert nach Haas und Kleideiter 2011 (21).

1.4.5 Therapie und Risikoerfassung der PH im Kindesalter

Therapie

Therapeutische Strategien der PH sind im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen oft ungenügend validiert (23) und das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit PH beruht auf Grund mangelnder evidenzbasierter Studien im Kindesalter vor allem auf Expertenempfehlungen und Erkenntnissen aus Erwachsenenstudien (4). Bei pädiatrischen Patienten mit PH unterscheidet man die kausale (operative und medikamentöse) von der symptomatischen Therapie (23). Ebenso kommen je nach Krankheitsverlauf interventionelle Maßnahmen und als letzte Maßnahme die (Herz)-Lungen-Transplantation zum Einsatz (23).

Als symptomatische Basistherapie sind Diuretika, Sauerstoff und Antikoagulantien zu erwägen (4, 15, 23). Je nach Ergebnis der Vasoreagibilitätstestung in der RHKU, individueller Risikoeinschätzung (vgl. Tabelle 4) und klinischem Zustand kommen im Rahmen der kausalen Therapie folgende Wirkstoffgruppen einzeln oder in Kombination zum Einsatz: Kalziumantagonisten oral (z.B. Amlodipin), Endothelin-Rezeptor-Agonisten oral (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oral (Sildenafil, Tadalafil) und Prostazyklin-Analoga inhalativ (Iloprost, Treprostinil), oral (Selexipag), intravenös (Epoprostenol, Treprostinil), oder subkutan (Treprostinil) (4, 8, 23). Zu den interventionellen Maßnahmen bei medikamentös behandelten, therapiere-

sistenter PH zählen die atriale Septostomie zur Symptomverbesserung oder als Überbrückung bis zur Lungentransplantation (4, 23, 25) und die Implantation eines Atrial Flow Regulators zur Symptomverbesserung und Erhöhung des HZV (26). Auch der Potts shunt (eine Anastomose zwischen der linken Pulmonalarterie und der Aorta descendens), welcher die bessere Sauerstoffversorgung der Koronararterien und des zentralen Nervensystems sicherstellen soll (4, 27), ist eine nicht-medikamentöse Therapieoption. Die (Herz)-Lungen-Transplantation ist nur bei therapieresistenten Hochrisikopatienten zu erwägen (4, 23).

Risikoerfassung

Das Ansprechen der jungen Patienten auf die Therapie ist im Vergleich zu Erwachsenen weniger gut vorhersagbar; eine enge Überwachung und eine schnelle Therapieanpassung sind notwendig (22). Die Risikoerfassung der Patienten mit PH hinsichtlich der Krankheitsprogredienz und/oder der Mortalität dient dabei als Grundlage therapeutischer Entscheidungen und erfolgt mittels ausgewählter Prognoseparameter (15). Bereits im Jahre 2010 konnten Moledina et al. in einer retrospektiven Studie von 64 Patienten mit IPAH eine positive Korrelation zwischen zwei Prognoseparametern, der WHO-Funktionsklasse und dem PVRI, und der Therapiewahl feststellen (20). Je schlechter die Funktionsklasse und je höher der PVRI, desto intensiver war die Therapie (20). Nach aktuellen Empfehlungen deuten die klinische Evidenz des rechtsventrikulären Versagens, die Symptomprogredienz, eine Gehstrecke von < 350 m im 6-Minuten-Gehtest, das Auftreten von Synkopen und/oder einer Gedeihstörung, die WHO-Funktionsklasse III und IV sowie echokardiographische (u.a. rechtsventrikuläre oder rechtsatriale Vergrößerung, reduzierte TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion (engl.)), Perikarderguss) und hämodynamische Parameter wie ein Herzindex (cardiac index (engl.), CI) < 2,5 l/min/m², ein mittlerer rechtsatrialer Druck (mean right atrial pressure (engl.), mRAP) > 10 mmHg, ein Quotient von mPAP/mSAP > 0,75, und ein PVRI > 20 WE * m² auf ein erhöhtes Risiko des erkrankten Patienten hin (4, 15). Die in der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) festgelegten Risikofaktoren der Patienten mit PH sind in Tabelle 4 angeführt.

Tabelle 4: Risikoerfassung der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter

Geringes Risiko	Risikofaktoren	Hohes Risiko
Nein	Klinische Evidenz des rechtsventrikulären Versagens	Ja
Nein	Symptomprogredienz	Ja
Normal	6-Minuten-Gehtest (Patienten > 6 Jahre)	< 350 m
Normal	Wachstum	Gedeihstörung
I , II	WHO-Funktionsklasse	III , IV
Minimal erhöht	Serum BNP/NT-pro-BNP	signifikant erhöht, ansteigend
	Echokardiographie	u.a. reduzierte TAPSE, starke rechtsventrikuläre Vergrößerung, Perikarderguss
CI >3.0 l/min/m ² , mPAP/mSAP <0.75, Akute Vasoreaktivität	Hämodynamik	CI <2.5 l/min/m ² , mPAP/mSAP >0.75, mRAP >10 mm Hg, PVRI > 20 WU * m ²

Abkürzungen: BNP: natriuretisches Peptid Typ B; CI: Herzindex; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck) und mSAP (mittlerer systemischer arterieller Druck); mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (engl.); WU: Wood Einheiten.

Tabelle modifiziert nach Ivy et al. 2013 (15) und Rosenzweig et al. 2019 (4).

Therapieziele

Allgemeine Therapieziele sind die Verlangsamung der Krankheitsprogredienz, die Verbesserung der Symptomatik und die Verbesserung der Lebensqualität (8). Parameter, die sich als Therapieziele eignen, sollen entweder das Wohlbefinden, oder die Funktionsfähigkeit des Patienten widerspiegeln, oder als Vorhersagewerte des Überlebens fungieren (4). Letztere sollen in Abschnitt 1.4.6 besprochen werden.

1.4.6 Prognose der PH im Kindesalter

Vor der Einführung moderner Vasodilatoren betrug die mediane Überlebenszeit von erwachsenen Patienten mit IPAH 2,8 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 34 % (28), wohingegen die mediane Überlebenszeit von Kindern mit IPAH bei nur 10 Monaten lag (23). In den Jahren 2010 und 2011 lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Kindern

mit PAH bereits bei mehr als 74 % (20, 24). Die verbesserte Prognose kann vor allem den neuen therapeutischen Ansätzen zugeschrieben werden (4, 15). Bereits im Jahre 2010 konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere WHO-Funktionsklasse sowie geringere z-Werte der Körperlänge und des Körpergewichts mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind (20). Etablierte Vorhersagewerte des Überlebens bei Patienten mit PH sind die WHO-Funktionsklasse, die TAPSE und das Serum NT-pro-BNP (4, 29) sowie die Serum Harnsäure (4, 30).

1.5 Histologische und pathophysiologische Veränderungen der Pulmonalarterien bei Patienten mit PH

Obwohl die arteriellen Gefäße des Lungenkreislaufs in den ersten 6 Lebensmonaten eines gesunden Säuglings in ihrem Aufbau dickwandig (31-33) und englumig (33) erscheinen und dabei den arteriellen Gefäßen des Systemkreislaufs gleichen (32), so zeigt sich unter normalen Druck- und Flussverhältnissen im Anschluss an dieses Zeitfenster eine Umstrukturierung der pulmonal-arteriellen Gefäße zu dünnwandigen (31-33) und weitlumigen (33) Gefäßen. Bei erhöhten pulmonalen Druckverhältnissen kommt es, je nach zeitlichem Auftreten der PH, entweder zu einem Ausbleiben des beschriebenen Vorgangs oder, im Anschluss daran, erneut zu einem strukturellen Umbau der pulmonal-arteriellen Gefäße zu dickwandigen Arterien (32).

Die PAH wurde ursprünglich als Erkrankung der kleinen Widerstandsgefäße angesehen (34). Unabhängig von der Ätiologie finden sich bei allen Formen der hypertensiven pulmonal-vaskulären Erkrankung erste Veränderungen der Intima wie die Intimaprolieration in den Arteriolen und kleinen muskulären Arterien mit einem Durchmesser (DM) $< 300 \mu\text{m}$ (35). Diese breiten sich erst im Verlauf der Erkrankung auch auf größere muskuläre Arterien aus (35). Ebenso zeigt sich bei allen Formen der PH eine Mediahypertrophie der muskulären Arterien (36). Bei Kindern und Erwachsenen mit primärer PAH konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Mediadicke der kleinen muskulären Arterien (DM: $100 \mu\text{m}$) und dem Grad der Vasokonstriktion gezeigt werden (37). Zu den weiteren, in der Klassifikation nach Heath and Edwards festgehaltenen Veränderungen der kleinen pulmonal-arteriellen Gefäße bei Patienten mit PH zählen: Gefäßerweiterungen, Gefäßokklusionen, plexiformen Läsionen (sackförmige Gefäßerweiterungen kleiner muskulärer Arterien und Arteriolen mit fragilen Wänden, in deren Lumen häufig endotheliales Gewebe zu finden ist), pulmonale Hämosiderose und nekrotisierende Arteriitis (35).

Zahlreiche Veränderungen der Gefäßwand konnten allerdings auch in den großen elastischen Arterien gezeigt werden (32). Während in der Media von elastischen Gefäßen bei Patienten mit PAH von einer Umstrukturierung der elastischen Fasern und Fibrose (38) und bei allen Formen der PH von einer Mediahypertrophie (36) berichtet wurde, so ist die charakteristische Veränderung der Intima in den elastischen Arterien bei Patienten mit PH das Atherom (eine subintimale, lipidhaltige Plaque, die sich oberhalb einer Medialäsion unklaren Ursprungs ausbildet (39)) (35).

Die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks bei Patienten mit PH resultiert zunächst aus der veränderten Endothelfunktion der pulmonalen Widerstandsgefäße und bedingt sekundär einen Umbau der großen pulmonalen Leitgefäße (40). Die pulmonal-vaskuläre Widerstandserhöhung ergibt sich aus der zunächst reversiblen und später irreversiblen (fixierten) pulmonal-arteriellen Vaskulopathie (21, 23).

1.6 *Besondere diagnostische Verfahren bei Patienten mit PH im Rahmen einer RHKU*

1.6.1 Angiographie

Obwohl die während einer RHKU durchgeführte pulmonal-arterielle Angiographie nicht zur Diagnosestellung der PH geeignet ist, so lassen sich mittels Angiographie wertvolle ergänzende diagnostische Hinweise bei Patienten mit PH erkennen (41). Dazu zählen neben der luminalen Einengung zentraler und dem Verlust kleiner peripherer Gefäße (41) auch korkenzieherartig gewundene Gefäße in der Lungenperipherie (42). Typisch für die IPAH sind eine symmetrische Aufweitung der zentralen Pulmonalarterien und Kalibersprünge der weiter peripher liegenden Pulmonalarterien (42). (Vgl. Abbildung 1) Im Gegensatz zur OCT gibt die Angiographie allerdings nur Hinweise über das Gefäßlumen, nicht aber über die Veränderungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand (43, 44).

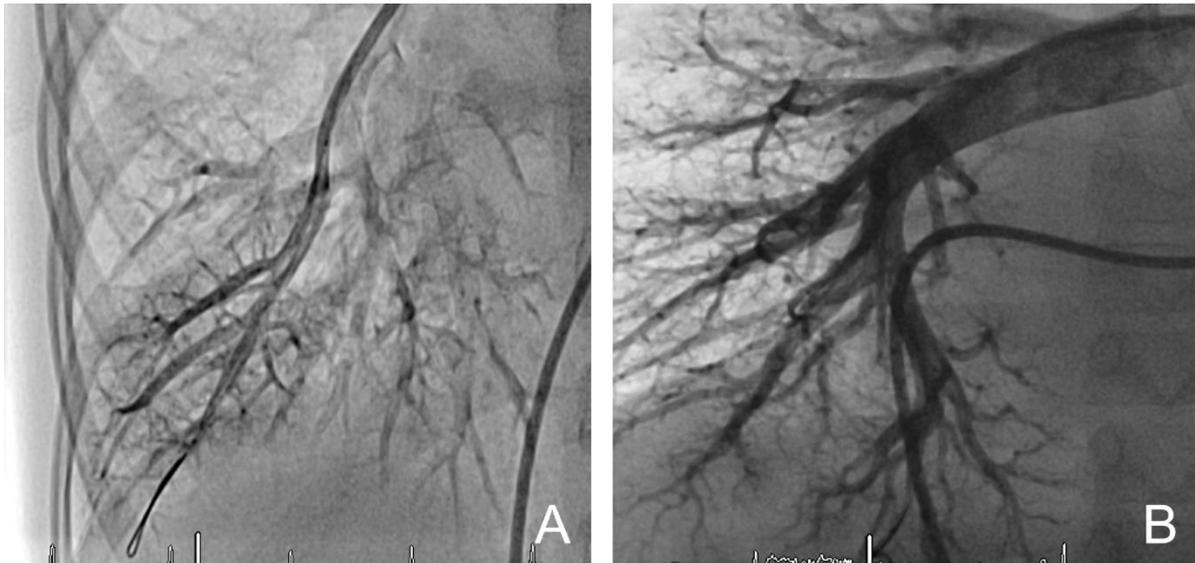


Abbildung 1: Die pulmonal-arterielle Angiographie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Abbildung A: Angiographie eines Patienten ohne PH: Gerade Pulmonalgefäße, die bis weit in die Peripherie gehen.

Abbildung B: Angiographie einer Patientin mit PH: „Korkenzieherartige“, schmale, geschlängelte Pulmonalgefäße, die peripher rarefiziert sind.

Abkürzungen: PH: pulmonale Hypertonie.

1.6.2 Intravaskulärer Ultraschall

Der intravaskuläre Ultraschall (intravascular ultrasound (engl.), IVUS) ist ein katheterbasiertes bildgebendes Verfahren, welches morphologische und funktionelle Parameter der pulmonal-arteriellen Gefäßwand festhalten kann (45). Vom Einsatz des IVUS in den Pulmonalarterien bei Patienten mit CTEPH zur Detektion von Thromben in vivo wurde bereits 1991 berichtet (46). Bei Patienten mit PAH konnten im IVUS im Vergleich zu gesunden Patienten signifikante Unterschiede in der Compliance, der Elastizität und der Steifheit sowie in der WT der Pulmonalarterien festgehalten werden (34). Ebenso ließen sich signifikante hämodynamische Unterschiede zwischen im IVUS unauffällig abgebildeten und pathologisch veränderten Gefäßwänden nachweisen (40). Stähr et al. zeigten jedoch in der Untersuchung der Pulmonalarterien von 16 menschlichen Kadavern, dass sich signifikante Unterschiede in der WT (Intima, Media und Adventitia) zwischen fibrotischen und nicht fibrotischen Gefäßen nur histologisch, nicht aber im IVUS darstellen lassen (47). Ebenso erwies sich in mehreren Studien der Zusammenhang zwischen den mittels IVUS festgehaltenen Gefäßwandparametern der

Pulmonalarterien und den hämodynamischen Daten als nicht signifikant (40, 44). Mehrere Autoren berichteten außerdem von der deutlich ungenaueren Darstellung der pulmonal-arteriellen Gefäßwand mittels IVUS im Vergleich zur OCT (optical coherence tomography (engl.), OCT) (48, 49).

1.6.3 Optische Kohärenztomographie

Die OCT ist ein im biomedizinischen und medizinischen Bereich relativ neu etabliertes tomographisches Verfahren (50, 51), welches Eigenschaften der „Mikroskopie“ und des „Ultraschalls“ mittels Licht miteinander verknüpft (50). Die erste Anwendung der OCT an Geweben wie der Retina und der Koronararterien in vitro geht auf Huang et al. im Jahre 1991 zurück (52). Seitdem wurde das Verfahren hinsichtlich seiner Auflösung und seiner Eindringtiefe optimiert (53). Heutzutage ermöglicht die OCT eine hochauflösende Darstellung von Gewebsstrukturen in vivo (50). Die Perspektive, mittels solch eines neueren klinischen Verfahrens das Krankheitsverständnis und die Patientenbetreuung zu optimieren, ist Grund für das große Potenzial dieser Technik (54-56).

1.6.3.1 OCT in den Koronararterien

Der intravaskuläre Einsatz der OCT betrifft heutzutage hauptsächlich die Koronararterien (57). Die OCT kommt vor allem bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Rahmen einer perkutanen koronaren Intervention zur Ermittlung der genauen Läsionsgröße (58) und bei Patienten mit kardialer Transplantatvaskulopathie zur frühzeitigen Detektion von Gefäßwandveränderungen (59) zur Anwendung. Die normale koronararterielle Gefäßwand erscheint im OCT mit dreischichtiger Architektur (stark reflektierende Intima, wenig reflektierende Media und stark reflektierende Adventitia) (57). Die Dreischichtigkeit der Koronararterien im OCT ist in Abbildung 2 dargestellt.

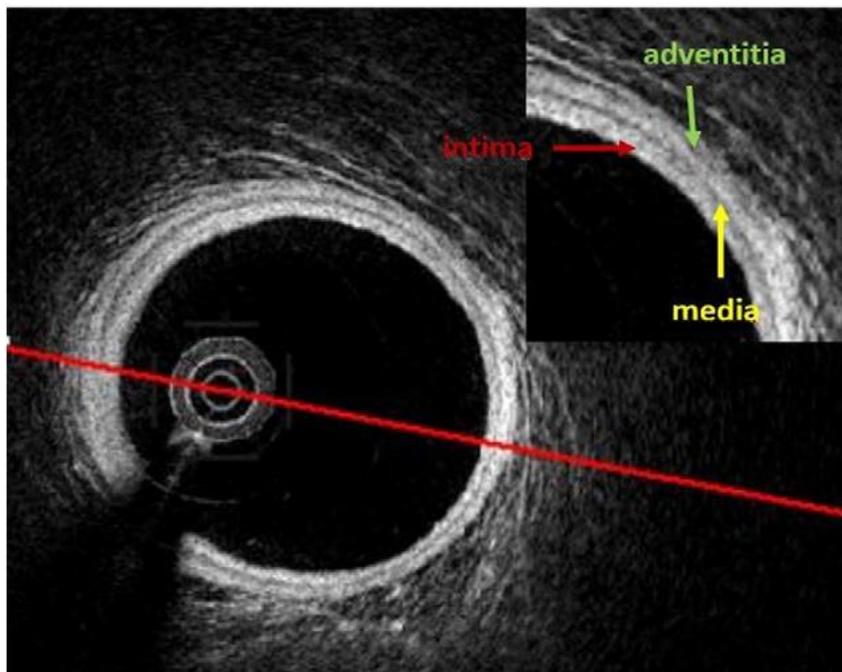


Abbildung 2: Die OCT in den Koronararterien

Abgebildet ist die dreischichtige Darstellung der koronar-arteriellen Gefäßwand als Intima, Media und Adventitia in der OCT

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie. Abbildung aus Ulrich et al. 2017 (59).

1.6.3.2 Validierung der OCT in den Pulmonalarterien

Die Validität der OCT in den Pulmonalarterien konnte unter Verwendung der Histologie als Goldstandard erstmals 2012 gezeigt werden (60). Weitere Studien mit vergleichbaren Ergebnissen folgten (41, 61).

1.6.3.3 Anwendung der OCT in den Pulmonalarterien bei Patienten mit PH

Von der ersten erfolgreichen Anwendung der OCT in den Pulmonalarterien bei einem Patienten mit PH berichteten Hou et al. im Jahre 2010 (48). Sie zeigten, dass sich Unterschiede der WT zwischen einem Patienten mit PH und einem Patienten ohne PH mittels OCT festhalten lassen (48). Domingo et. al beschrieben im Jahr 2013 das Potenzial der OCT-Parameter als vielversprechende prognostische Marker des klinischen Krankheitsverlaufs bei Patienten mit PAH (61). Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren gezeigt (62). Dai et al. und Jiang et al. konnten in den Jahren 2014 und 2016 signifikante Unterschiede in der WT zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH feststellen und zeigten eine signifikante Korrelation von OCT-Parametern mit

der Hämodynamik (43, 63). Jiang et al. berichteten außerdem erstmals von der Intimadicke als verlässlichen Testtrennwert zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH (43). Homma et al. konnten im Jahre 2018 die OCT erstmals erfolgreich bei 39 pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern anwenden. Sie zeigten eine signifikante Korrelation der WT mit hämodynamischen Parametern und konnten einen signifikanten Unterschied in der WT zwischen den Patienten mit PH und den Patienten ohne PH feststellen (64). Trotz vielversprechender Ergebnisse der pulmonal-arteriellen OCT in Studien mit kleinem Patientenkollektiv hat sich die OCT, nicht nur aufgrund fehlender verlässlicher Daten, z.B. aus prospektiven klinisch-pathologischen Studien, sondern auch aufgrund mehrerer technischer Einschränkungen (vgl. Abschnitt 6) in der klinischen Anwendung bei Patienten mit PH noch nicht durchgesetzt (56).

2 FRAGESTELLUNG

Die OCT als innovative Untersuchungsmöglichkeit des pulmonal-arteriellen Gefäßbetts in vivo birgt das Potenzial, charakteristische Veränderungen der Gefäße im Rahmen einer PH festzustellen (56). Um dieses Potenzial zu objektivieren, sollen die folgenden Fragen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Lassen sich mittels OCT Unterschiede in der WT der Pulmonalarterien zwischen Patienten mit und ohne PH feststellen?

Histologische Veränderungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand bei Patienten mit PH konnten sowohl in den kleinen muskulären als auch in den großen elastischen Gefäßen festgestellt werden (32, 35). Bereits seit 2010 wurde die Durchführbarkeit der OCT in den Pulmonalarterien bei Patienten mit und Patienten ohne PH in mehreren Studien bestätigt (43, 48, 62-64). Trotzdem bestehen Uneinigheiten über die Eignung der OCT zur Untersuchung des pulmonal-arteriellen Gefäßbetts (56). Unsere Studie soll verifizieren, ob die OCT dafür geeignet ist, die bei Patienten mit PH vorliegenden histopathologischen Veränderungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand festzuhalten. Der Vergleich der OCT-Parameter zwischen Patienten mit PH und einer Kontrollgruppe (KG) soll dabei zur Beantwortung der Frage herangezogen werden. Vor allem für die mögliche Etablierung der OCT in die klinische Routinediagnostik von Patienten mit PH ist dies von Relevanz.

2. Sind die Messergebnisse der OCT-Aufnahmen reproduzierbar?

Zur Reproduzierbarkeit der Messergebnisse pulmonal-arterieller OCT-Aufnahmen bei Patienten mit PH gibt es bislang nur sehr wenige Daten (61, 64). Die Ermittlung der Reproduzierbarkeit (Intraobserver-Variabilität) der OCT in den Pulmonalarterien soll Teil der Studie sein, um diese besser einschätzen zu können.

3. Eignet sich die OCT als potenzieller Risikoindikator für Patienten mit PH?

Ähnlich wie bei Erwachsenen mit PH sind auch im Kindesalter Prognosefaktoren zur Risikoerfassung von Patienten mit PH etabliert, welche entscheidend für das therapeutische Vorgehen sind (vgl. Abschnitt 1.4.5 und 1.4.6) (4, 15). Ziel dieser Studie ist es, die Eignung der pulmonal-arteriellen OCT als zusätzlichen prognostischen Para-

meter für Patienten mit PH einzuschätzen. Dafür sollen die OCT-Parameter mit hämodynamischen Werten (mPAP, sPAP, mSAP, PCWP, HZV, PVR) und bereits etablierten Risikofaktoren (mPAP/mSAP, PVRI, CI, NT-pro-BNP, TAPSE, mRAP) korreliert werden. Langfristiges Ziel ist es, durch die Etablierung eines weiteren zur Risikoeinschätzung geeigneten Parameters die klinische Versorgung von Patienten mit PH zu verbessern.

3 METHODIK

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Studie, die in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum der Universität München durchgeführt wurde. Die pulmonalarterielle OCT wurde in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universität München während einer RHKU zur Beurteilung der pulmonalarteriellen Gefäßwand eingesetzt. Die folgende Studie ergibt sich aus der retrospektiven Auswertung der OCT-Aufnahmen im Zeitraum von Februar 2016 bis April 2019.

3.1 *Ethisch-rechtliche Aspekte der Studie*

Die Studie berücksichtigt die Grundsätze der Deklaration von Helsinki (1964) in der derzeit gültigen Fassung (2013). Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studie wurde seitens der Ethikkommission der LMU München bestätigt: Ethikantrag Projektnummer 18-516.

3.2 *Patientenselektion*

Im Zeitraum zwischen Februar 2016 und April 2019 wurden 49 Patienten mit pulmonalem OCT untersucht, hiervon erfüllten nur 31 die Einschlusskriterien (vgl. Abschnitt 3.3). Weitere 4 Patienten lehnten die pseudonymisierte Auswertung ihrer Daten ab. Das Patientenkollektiv wurde daher aus 27 Patienten gebildet. Bei einem der 27 Patienten erfolgte mit einem zeitlichen Abstand von 6 Monaten eine weitere pulmonale OCT-Untersuchung. Diese wurde auf Grund der geringen Fallzahl im Rahmen der Studie als unabhängige OCT-Untersuchung und als einzelner Patient betrachtet. Das in den weiteren Abschnitten beschriebene Gesamtkollektiv bezieht sich auf die in Summe ausgewerteten OCT-Untersuchungen (N = 28). Die detaillierte Darstellung der Patientenselektion kann Abbildung 3 entnommen werden.

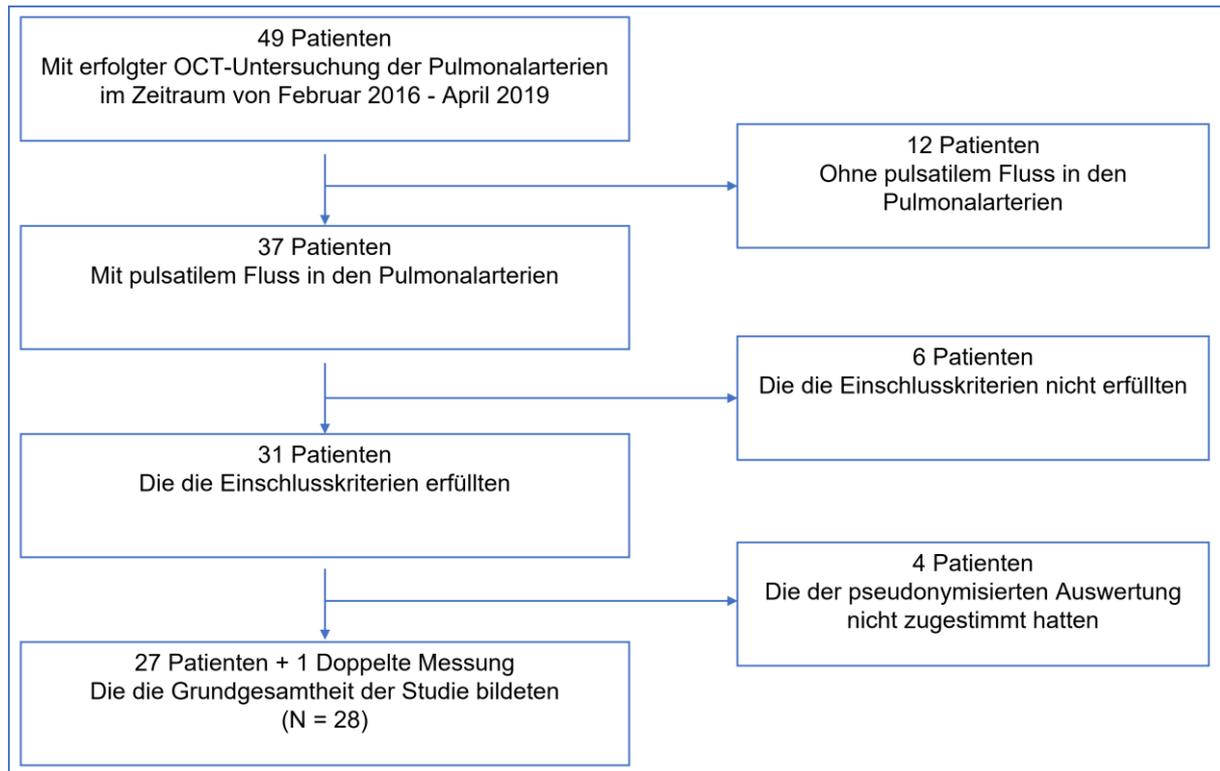


Abbildung 3: Patientenselektion

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patientenselektion der Studie erfolgte nach den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Stattgefundene RHKU im Zeitraum von Februar 2016 bis April 2019 bei Patienten mit pulsatilem Fluss in den Pulmonalarterien
- Während der erfolgten RHKU dokumentierter mPAP
- Mindestens eine den Qualitätskriterien entsprechende aufgezeichnete OCT-Aufnahme der Pulmonalarterien im Rahmen der erfolgten RHKU (vgl. Abschnitt 3.7.1)

Ausschlusskriterien:

- Stattgefundene RHKU im Zeitraum von Februar 2016 bis April 2019 bei Patienten ohne pulsatilem Fluss in den Pulmonalarterien (z.B. bei Fontanzirkulation)
- Fehlende Dokumentation des mPAP im Rahmen der erfolgten RHKU

- Unzureichende Qualität der bei der erfolgten RHKU aufgezeichneten OCT-Aufnahme

3.4 *Verwendete Geräte und Software*

Die OCT-Untersuchung erfolgte mit einem auf Optischer Frequenzbereichs-Reflektometrie basierten System namens „Coronary Optical Coherence Tomography System LUNAWAVE“ (Terumo Corporation, Shizuoka, Japan). Die daran anschließende Auswertung der OCT-Aufnahmen erfolgte mit der Software „QIvus 3.0“ (65). Alle Auswertungen wurden mit dem Asus Notebook/PC des Modells UX310U durchgeführt.

3.5 *OCT-Untersuchungsablauf*

Die OCT-Untersuchungen erfolgten angelehnt an die Standards der internationalen Arbeitsgruppe für „Intravascular OCT Standardization and Validation“ (57) und der Arbeitsgruppe für „Cardiac allograft vasculopathy“ der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum der Universität München (59). Nach der Punktion der Vena femoralis in Seldinger Technik wurde unter Verwendung eines Führungsdrahtes ein 6 French-Guiding-Katheter über das rechte Herz (rechter Vorhof, Trikuspidalklappe, rechte Kammer) bis in die Peripherie der Pulmonalarterien vorgeschoben (vgl. Abbildung 4). Danach erfolgte das Einführen der OCT-Sonde so weit hinaus über das periphere Ende des Katheters wie möglich. Daran anschließend wurde die OCT-Untersuchung in nicht-okklusiver Technik durchgeführt: gleichzeitige pulmonalarterielle Angiographie mit automatischem Rückzug der OCT-Sonde zurück in den Katheter und Aufnahme der OCT-Bilder (59). Im Anschluss an die Untersuchung wurden die OCT-Aufnahmen auf dem OCT-Gerät gespeichert. Der Ablauf der OCT-Untersuchung ist in Abbildung 5 dargestellt.

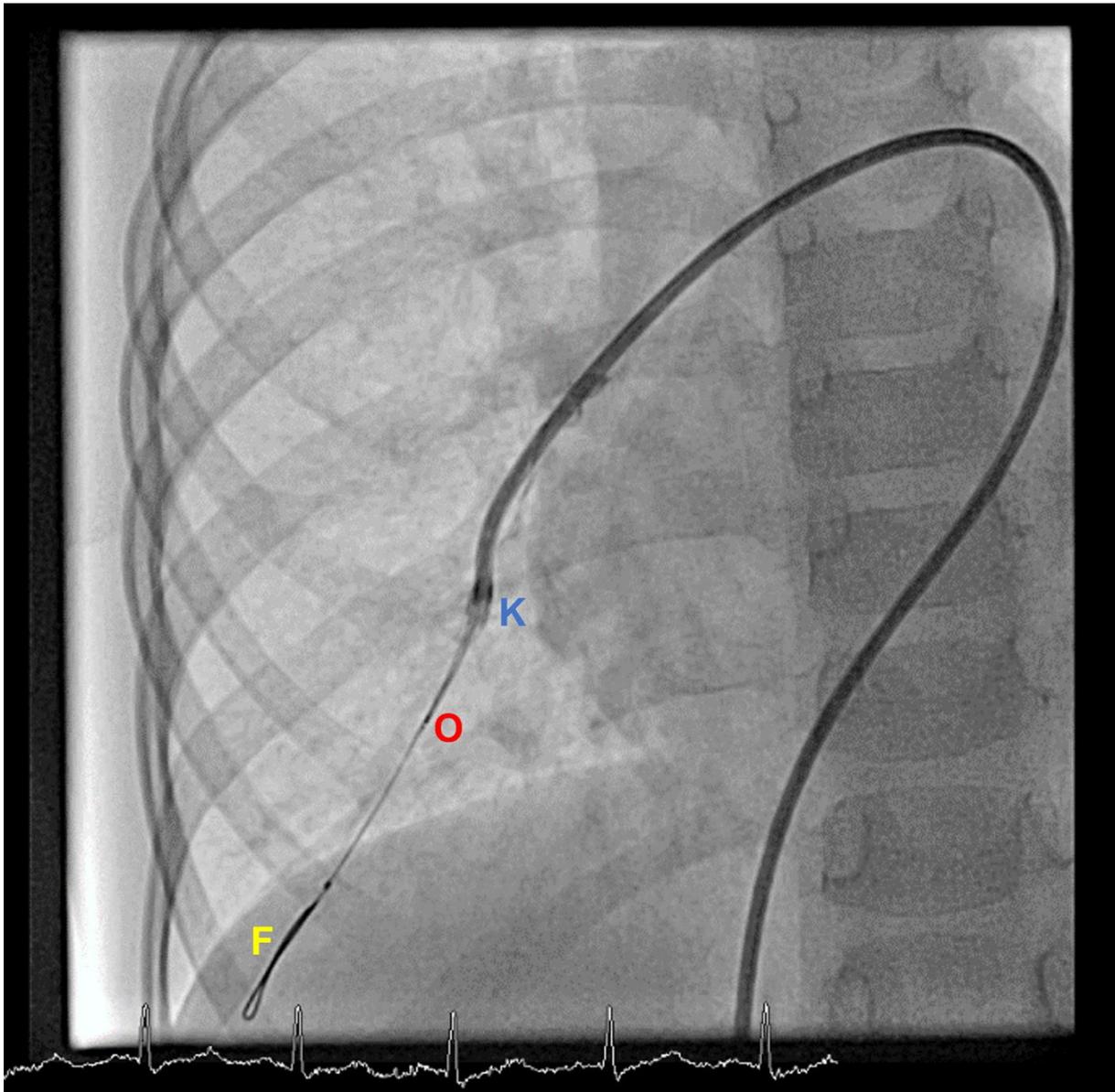


Abbildung 4: Die OCT-Sonde in der Lungenperipherie

Abgebildet ist die OCT-Sonde in einem Ast der rechten Pulmonalarterie. Zu erkennen sind der Führungsdraht (F), der Katheter (K) und die OCT-Sonde (O).

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

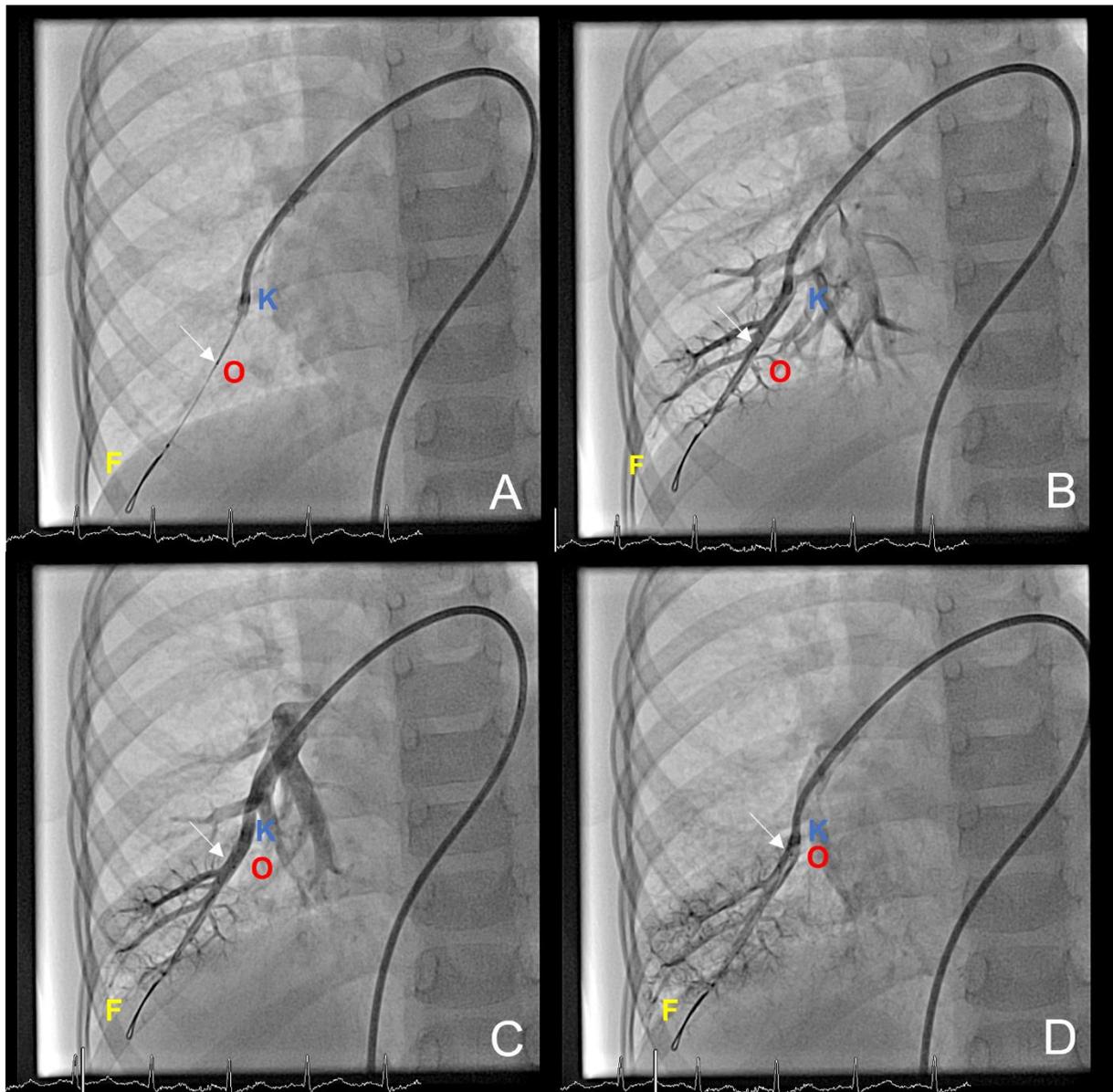


Abbildung 5: Ablauf der OCT-Untersuchung

Dargestellt ist der Ablauf einer OCT-Untersuchung in der rechten Pulmonalarterie während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Zu erkennen sind der Führungsdraht (F), der Katheter (K) und die OCT-Sonde (O). Die Pfeile markieren das periphere Ende der OCT-Sonde.

Bild A: Schritt 1: OCT-Sonde peripher in der rechten Pulmonalarterie gelegen; Bild B: Schritt 2: Durchspülung des Gefäßes mit Kontrastmittel zur Herstellung eines blutfreien Gefäßlumens; Bild C und Bild D: Schritt 3: Rückzug der OCT-Sonde in Richtung des Katheters unter Aufnahme der Gefäßwand mittels OCT.

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

3.5.1 Datenaufnahme der OCT

Die Datenaufnahme der OCT erfolgt mittels ein-, zwei- und dreidimensionalen Bildern: Das A-Bild (A-Scan) ist eine eindimensionale, axiale Aufnahme des Gewebes (50, 53). Werden mehrere A-Bilder transversal aneinandergereiht, entsteht ein Querschnitt, welcher zweidimensional ist und als B-Bild (B-Scan) bezeichnet wird (50, 53). Durch die Aufnahme von mehreren B-Bildern nebeneinander entsteht ein Film, welcher dreidimensional ist und auch C-Bild (C-Scan) genannt wird (50, 53).

3.6 Physikalische Grundlagen der OCT

Die OCT beruht auf dem Prinzip, mittels einer Lichtquelle Gewebe zu beleuchten und die an Gewebsgrenzflächen entgegen ihrer Einfallrichtung reflektierten oder gestreuten Lichtwellen an einem Detektor zu registrieren (53). Ähnlich dem auf der Detektion von Schallwellen beruhenden Prinzip des Ultraschalls werden die Eigenschaften, die bei der OCT registrierten Wellen, dazu genutzt, auf die Gewebestruktur Rückschluss zu nehmen und diese in einem zwei- oder dreidimensionalen Tiefenschnittbild darzustellen (53).

Allerdings kann dies, im Gegensatz zum Ultraschall, nicht direkt geschehen (66, 67). Grund für die Notwendigkeit einer den Eigenschaften des Lichts angepassten Vorgehensweise ist folgender: Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Schall beträgt im Weichgewebe zirka 1500 m/s, wohingegen die von Licht um ein Millionenfaches höher ist und 3×10^8 m/s ausmacht (50). Eine für die OCT typische Auflösung von 10 μm würde demnach eine zeitliche Auflösung von 30 Femtosekunden (30×10^{-15} s) erfordern, was technisch unmöglich ist (50). Zur Analyse des reflektierten Signals werden somit Messverfahren wie die Interferometrie benötigt (67).

3.6.1 Das Prinzip der Interferometrie

Ein von einem Laser ausgehender Lichtstrahl wird an einem halbdurchlässigen Spiegel oder einem Koppler, welcher als Strahlteiler fungiert, in zwei Strahlen aufgeteilt (53, 68). Der Probenstrahl dient der Beleuchtung des Gewebes und wird dort, je nach Gewebeeigenschaften, reflektiert; der Referenzstrahl beleuchtet einen Spiegel und wird ebenso an diesem reflektiert (53, 68). Die beiden reflektierten Strahlen werden anschließend wieder zu einem Strahl zusammengeführt und an einem Detektor registriert; dort können die beiden Strahlen miteinander interferieren (53, 55).

Die Interferenz ist die physikalische Grundlage der Interferometrie und meint das Aufeinandertreffen und die Wechselwirkung von mehreren Lichtwellen (53).

3.6.2 Unterscheidung zweier Interferometrie-Techniken

Es lassen sich zwei Interferometrie-Techniken voneinander unterscheiden: die Niedrig-Kohärenz-Interferometrie und die Optische-Frequenzbereichs-Reflektometrie (69).

Die Niedrig-Kohärenz-Interferometrie

Die Technik der Niedrig-Kohärenz-Interferometrie (low coherence interferometry (engl.), LCI) wurde erstmalig von Herrn Isaac Newton beschrieben und beruht auf dem Prinzip, die unbekannte Wegzeit eines Lichtstrahls (= Probenstrahl) mit der bekannten, über die Weglänge verstellbaren Wegzeit eines Lichtstrahls (= Referenzstrahl), zu vergleichen (50). Je nach Überlagerung der beiden Wellen kommt es zur Ausbildung von Minima und Maxima des Signals (70). Voraussetzung für die Interferenz ist eine Weglängendifferenz beider Wellen, die die Kohärenzlänge dieser nicht überschreitet (50, 53, 71). Die Kohärenzlänge ist dabei die für das Licht charakteristische Strecke bis zu einer Phasendiskontinuität und je geringer die Kohärenzlänge ist, desto genauer kann der reflektierte Strahl einer bestimmten Gewebetiefe zugeordnet werden (50). Die optische Weglängendifferenz der beiden Lichtstrahlen wird dabei linear über die Zeit aufgezeichnet (72). Bei der LCI wird niedrig-kohärentes Licht aus einer Superlumineszenz Diode verwendet (69).

Die Optische Frequenzbereichs-Reflektometrie

Die Technik der Optischen Frequenzbereichs-Reflektometrie (optical frequency domain imaging (engl.), OFDI) wurde erstmals von Herrn Fercher im Jahre 1995 beschrieben (73). Im Gegensatz zur LCI wird bei der OFDI eine abstimmbare Lichtquelle verwendet (69, 72). Der Strahl der Lichtquelle ist von geringer optischer Bandbreite (74) und von hoher Kohärenz (69). Somit kann bei der OFDI an Stelle eines dynamischen ein statischer Referenzarm verwendet werden (69, 73, 74). Die Frequenz des Strahls wechselt und kann als lineare Funktion der Zeit beschrieben werden (69). Nach Reflexion des Strahls im Referenzarm bzw. im Gewebe kommt es zur Detektion der Interferenz beider Strahlen am Detektor (72). Die unterschiedlichen Wegzeiten der ausgestrahlten Frequenzen führen zu einem speziellen Frequenzmuster (74). Mittels

mathematischer Analyse des Frequenzmusters kann auf den Gewebeaufbau geschlossen werden (74, 75).

3.6.3 Die unterschiedlichen OCT-Methoden

Die im klinischen Kontext eingesetzten OCT-Methoden sind die Time-Domain-OCT (TD-OCT) und die Frequency-Domain-OCT (FD-OCT) (58, 67). Die TD-OCT basiert auf der LCI (72) und ist die ältere der beiden Methoden (76). Die FD-OCT basiert auf der OFDI (72) und ist eine neuere Methode, welche zahlreiche Vorteile hinsichtlich Geschwindigkeit und Auflösung besitzt (77). Obwohl die FD-OCT im Gegensatz zur TD-OCT über eine 10-fach höhere Bildrate pro Sekunde verfügt, eine fast 7-fach höhere Rückzugsgeschwindigkeit besitzt und eine Ballonokklusion der Gefäße nicht unbedingt notwendig macht, so sind auf Grund eines größeren Sondendurchmessers die OCT-Aufnahmen auf Gefäße von minimal zirka 1,0 - 2,0 mm beschränkt (41, 58). Grundsätzlich kann der FD-OCT, im Gegensatz zur TD-OCT, der Vorteil einer höheren Bildqualität bei gleichzeitig höherer Aufnahmegeschwindigkeit zugeschrieben werden (67). Die Eigenschaften der beiden OCT-Methoden sind in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 5: Eigenschaften der TD-OCT und der FD-OCT

Beschrieben sind die detaillierten Eigenschaften der TD-OCT und der FD-OCT.

Eigenschaft	TD-OCT	FD-OCT
Max. Bildrate pro Sekunde (frames per second, fps)	20	200
Rückzugsgeschwindigkeit (mm/s)	3	20
Scan-Durchmesser (mm)	6-8	6-11
Axiale Auflösung (μm)	15	10-15
Transversale Auflösung (μm)	25-40	20-40
Eindringtiefe im Gewebe(mm)	1,5-3	2-3,5
Durchmesser des Katheters (mm)	0,48	0,8-1,0
Ballon-Okklusion des Gefäßes	notwendig	optional

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie, TD-OCT: Time-Domain-OCT; FD-OCT: Frequency-Domain-OCT.

Tabelle modifiziert nach Su et al. 2016 (58).

3.6.4 Die Bildqualität der OCT

Die Bildqualität der OCT wird maßgeblich von der optischen Bandbreite des Lichtstrahls, also von der Breite dessen Frequenzspektrums, und der zentralen Wellenlänge des Lichtstrahls bestimmt (50, 57). Die die Bildqualität der OCT determinierenden Parameter sind die axiale Auflösung, die transversale Auflösung und die maximal erreichbare Tiefe der Aufnahme (57). Die axiale Auflösung ist parallel zum Lichtstrahl gerichtet, wohingegen die transversale Auflösung normal zu diesem steht (57). Die optische Bandbreite des Lichtstrahls verhält sich invers proportional zur axialen Auflösung (50) und bestimmt diese (57). Die axiale Auflösung liegt heutzutage typischerweise bei 10 - 15 μm (57, 58). Die transversale Auflösung beträgt zirka 30 μm (58) und wird von der Beugungsfähigkeit des Lichts determiniert (50). Eine ausreichende Tiefendarstellung kann meist nur unter Verwendung von langwelligem Licht erreicht werden (50, 58). Kurzwelliges Licht erfährt, im Gegensatz zu langwelligem Licht, eine starke Abschwächung in den meisten Geweben, was zu erheblichen Einschränkungen der Tiefendarstellung führt (50). Eine im nahe-infraroten Bereich liegende Wellenlänge von 1300 nm hat sich somit als Standard der OCT etabliert (50). Zu beachten ist, dass als Wellenlänge eines bei der OCT verwendeten Lichtstrahls meist nur ein Wert angegeben wird, es sich dabei aber um die zentrale Wellenlänge (den Mittelwert) aller in dem Frequenzspektrum vorhandener Wellenlängen handelt (53). Trotzdem ist die Tiefendarstellung der OCT auf Grund der hohen Abschwächung der Lichtstrahlen durch Streuung auf zirka 2 mm limitiert (50). Die starke Abschwächung von Licht durch Blut macht ein blutfreies Gefäßlumen während der OCT-Untersuchung notwendig (57, 58, 67).

3.6.5 Vergleich der OCT mit anderen bildgebenden Verfahren

Zum besseren Verständnis der OCT eignet sich der Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren wie dem IVUS und der Mikroskopie (50). Während der IVUS zwar eine in etwa 10-fach höhere Eindringtiefe von 10 mm besitzt, so ist die Auflösung im Vergleich zur OCT 10-fach geringer (100 - 200 μm axial, 200 - 400 μm lateral) (67). Die Mikroskopie bietet zwar eine 10-fach höhere Auflösung als die OCT (1 μm), allerdings ist die Eindringtiefe auf nur wenige Millimeter reduziert (50).

3.7 Studienablauf

3.7.1 Beurteilung und Selektion der OCT-Aufnahmen

Zu Beginn erfolgte die Beurteilung der gespeicherten OCT-Aufnahmen nach bestimmten Qualitätskriterien:

- Eine klare Abgrenzbarkeit der Intima-Media von der Adventitia an mindestens drei Stellen eines Gefäßquerschnitts (vgl. Abbildung 6)
- Eine zur Ermittlung des DM ausreichende Abbildung des Gefäßumfangs (vgl. Abbildung 7)
- Eine klare Abgrenzbarkeit der luminalen Gefäßwand vom Lumen (kein großflächiges Anliegen der OCT-Sonde an der Gefäßwand kleiner Gefäße, größtenteils blutfreies, mit Kontrastmittel durchspültes Gefäßlumen) (vgl. Abbildung 7)

Nur wenn alle der angeführten Qualitätskriterien an drei aufeinanderfolgenden Gefäßquerschnitten innerhalb einer OCT-Aufnahme erfüllt wurden, wurde die Qualität der OCT-Aufnahme als qualitativ ausreichend bewertet und von einem geeigneten Gefäßabschnitt gesprochen. Bei dem Vorliegen von mehr als einer qualitativ ausreichenden OCT-Aufnahme eines Patienten, wurde die qualitativ hochwertigere OCT-Aufnahme für die Studie ausgewählt.

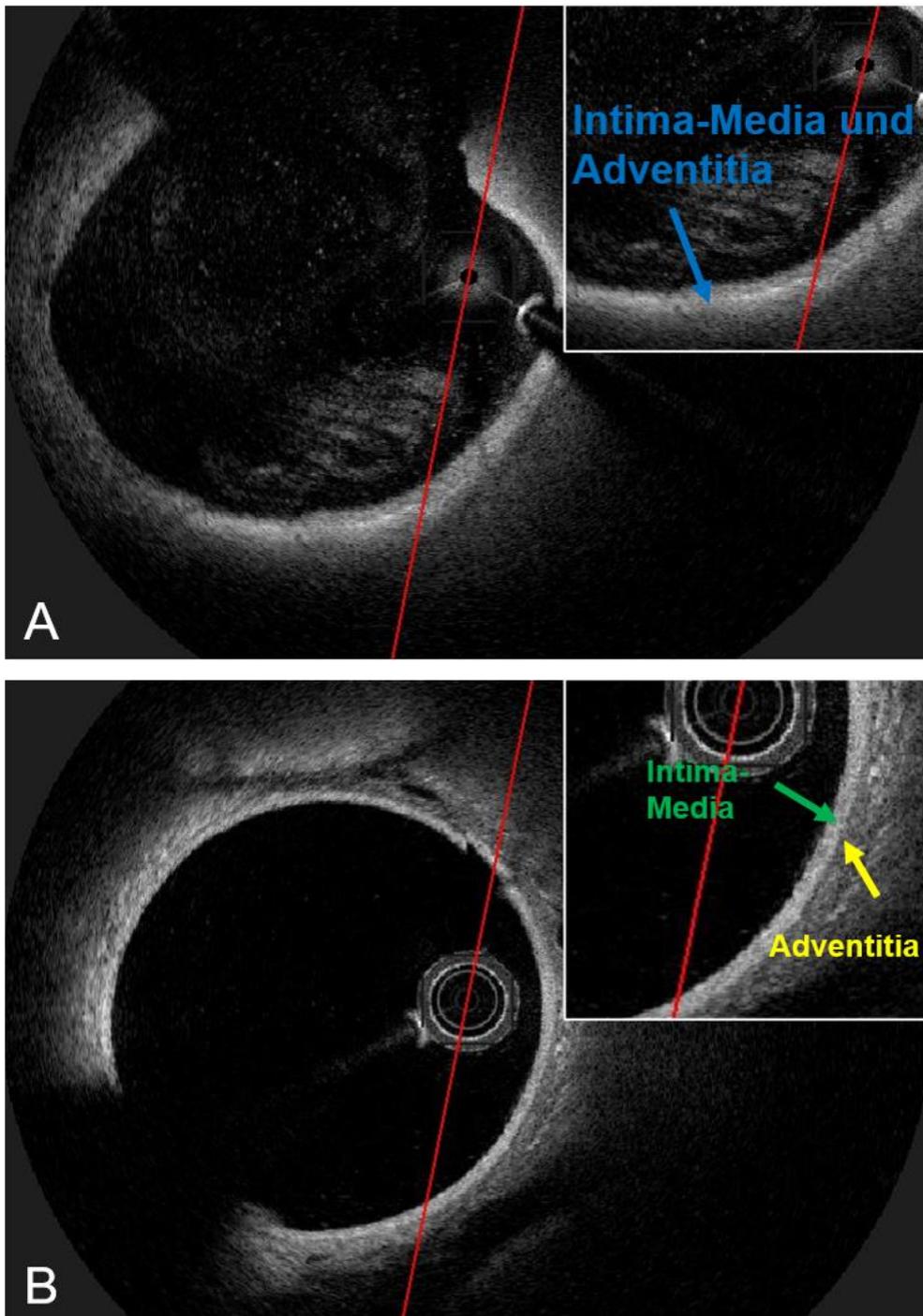


Abbildung 6: Abgrenzbarkeit der Intima-Media von der Adventitia in der OCT

Dargestellt sind zwei pulmonal-arterielle Gefäßquerschnitte (A: Durchmesser: 3,99 mm, B: Durchmesser: 4,17 mm), die mittels OCT aufgenommen wurden. Im Gegensatz zu Querschnitt A ist die Intima-Media in Querschnitt B deutlich von der Adventitia abzugrenzen.

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

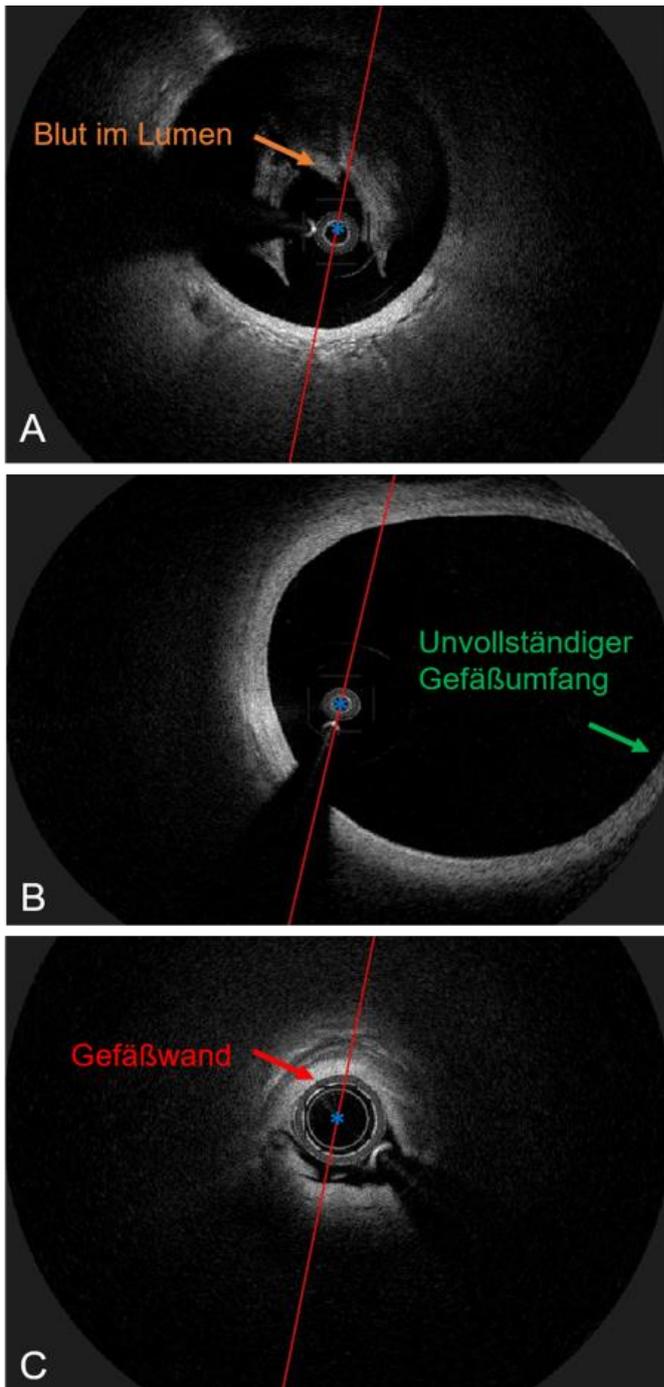


Abbildung 7: Qualitätseingeschränkte Aufnahmen der Pulmonalarterien mittels OCT

Dargestellt sind Aufnahmen der OCT der pulmonal-arteriellen Gefäße. mit eingeschränkter Qualität. Querschnitt A: Blut im Gefäßlumen, welches die Darstellung der dahinter liegenden Gefäßwand stark beeinträchtigt. Bild B: Unvollständige Darstellung des Gefäßumfangs. Bild C: Anliegen der OCT-Sonde an der luminalen Gefäßwand und die daraus resultierende verminderte luminaire Abgrenzbarkeit.

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

3.7.2 Ausmessung der OCT-Aufnahmen

Die Ausmessung der OCT-Aufnahmen erfolgte nach einem standardisierten Vorgehen (vgl. Abschnitt 3.7.2.1). 23 der 28 OCT-Aufnahmen (82 %) wurden an einem weiteren Zeitpunkt mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche erneut ausgemessen. Beide Ausmessungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt. Bei der ersten Messung war dem Untersucher die Patientengruppe (PH oder KG) des Patienten bekannt. Die zweite Messung erfolgte verblindet hinsichtlich der Patientengruppe.

3.7.2.1 Vorgehen bei der Ausmessung

Die Ausmessung der OCT-Aufnahmen gliederte sich in:

- Das Abspielen der gesamten OCT-Aufnahme zur Erhebung eines geeigneten Gefäßabschnitts. In der Lungenperipherie (distal) gelegene geeignete Gefäßabschnitte wurden stets den nahe dem Lungenhilus (proximal) gelegenen geeigneten Gefäßabschnitten vorgezogen (vgl. Abbildung 8)
- Die Erhebung des DM in mm. Diese erfolgte semiautomatisch einmal pro Gefäßquerschnitt (vgl. Abbildung 9). Jede Messung eines geeigneten Gefäßabschnitts ergab somit in Summe drei Werte (DM1, DM2, DM3)
- Die Ausmessung der WT in mm. Dies erfolgte manuell und dreimal pro Gefäßquerschnitt an möglichst unterschiedlichen Stellen. Die WT wurde als Bereich zwischen der luminalen Gefäßwand und der abluminalen Grenze, der in der Gefäßwand hell erscheinenden Schicht, definiert und als Intima und Media angesehen (vgl. Abbildung 9). Jede Messung eines geeigneten Gefäßabschnitts ergab somit neun Werte (WT1-1, WT1-2, WT1-3, WT2-1, WT2-2, WT2-3, WT3-1, WT3-2, WT3-3)

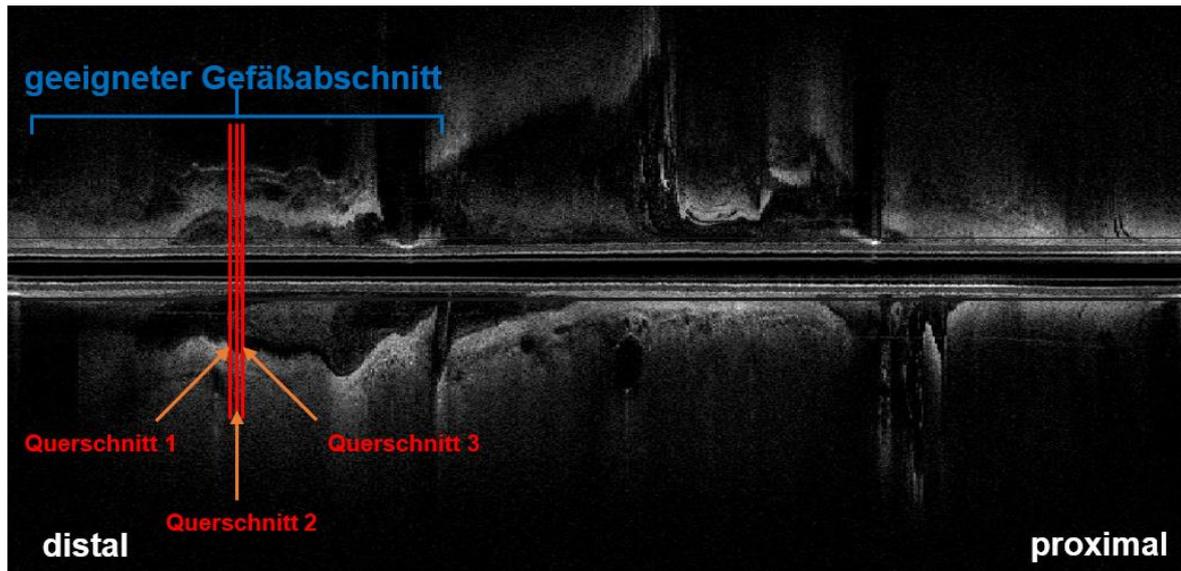


Abbildung 8: Selektion der OCT-Querschnitte

Dargestellt ist ein mittels OCT aufgezeichneter Längsschnitt einer Pulmonalarterie. Die drei roten Markierungen (Querschnitt 1, Querschnitt 2, Querschnitt 3) entsprechen den ausgewählten aufeinanderfolgenden Querschnitten, an denen die Ausmessungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand durchgeführt wurden.

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

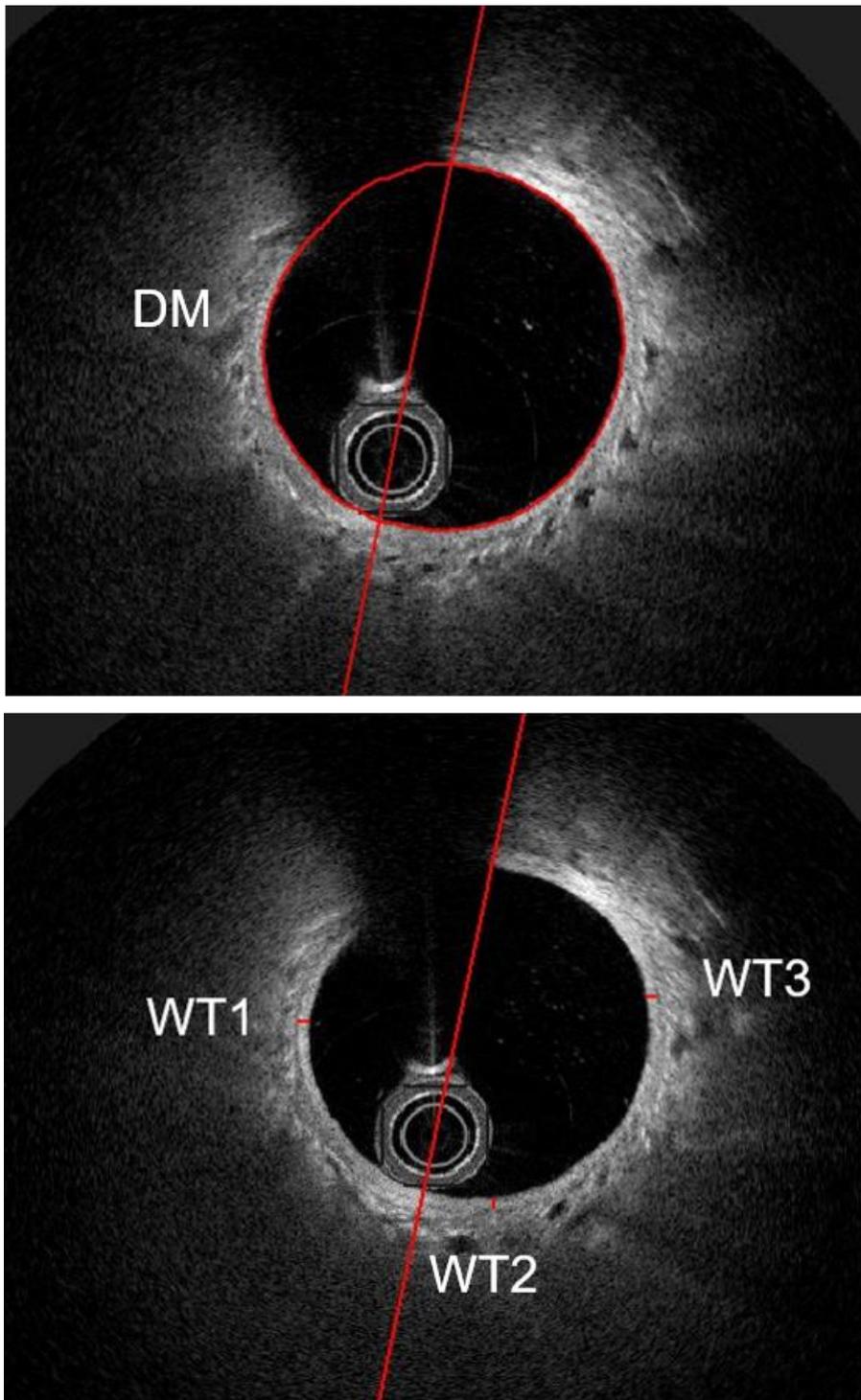


Abbildung 9: Ausmessung der Gefäßwand einer Pulmonalarterie

Dargestellt sind zwei mittels OCT aufgezeichnete Gefäßquerschnitte einer Pulmonalarterie. Ausgemessen wurden der DM und die WT der pulmonal-arteriellen Gefäßwand.

Abkürzungen: DM: Durchmesser; OCT: Optische Kohärenztomographie; WT: Wanddicke.

3.7.3 Dokumentation der relevanten Daten

Die relevanten Patientendaten wurden mit dem Programm Microsoft Excel in einer Tabelle erfasst. Die elektronisch gespeicherten Patientendaten, die in Papierform im Abteilungsarchiv gelagerten Patientenakten sowie die am OCT-Gerät gespeicherten Messungen dienten dabei als Quelle.

Dokumentiert wurden:

- Patienteninformationen:
 - das Alter (Jahre)
 - der Zeitpunkt der Diagnosestellung
 - das Geschlecht (weiblich/männlich)
 - die Körperlänge (cm)
 - das Körpergewicht (kg)
 - die Körperoberfläche (KOF) (kg/m^2)
 - das NT-pro-BNP im Serum (pg/ml)
 - die TAPSE (cm)
- Informationen zur RHKU:
 - das Datum der RHKU
 - die Art der RHKU (diagnostisch/interventionell)
- Während der RHKU erhobene Daten:
 - Hämodynamische Daten:
 - der sPAP (mmHg)
 - der diastolische pulmonal-arterielle Druck (dPAP) (mmHg)
 - der mPAP (mmHg)
 - der mRAP (mmHg)
 - der mSAP (mmHg)
 - der PCWP (mmHg)
 - das (HZV) (l/min), welches nach dem Fickschen Prinzip oder mittels Thermodilution gemessen wurde
 - der CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$), welcher nach dem Fickschen Prinzip oder mittels Thermodilution gemessen wurde
 - der PVR (WE) wurde mittels mPAP, PCPW, HZV berechnet
 - der PVRI ($\text{WE} \times \text{m}^2$) mittels mPAP, PCWP und CI berechnet
 - OCT-Daten:
 - die Anzahl der erfassten OCT-Aufnahmen am OCT-Gerät

- spezifische Daten der OCT-Aufnahmen:
 - die Bildanzahl
 - die Bildrate (Bilder/sec)
 - die Länge des untersuchten Abschnitts (mm)
 - die Dicke eines Querschnitts (mm)
 - die Rückzugsgeschwindigkeit der OCT-Sonde (mm/sec)

3.7.4 Einteilung des Patientenkollektivs

Die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen erfolgte in Anlehnung an die Empfehlung der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) (4, 5) anhand des bei der RHKU gemessenen mPAP. Patienten mit einem mPAP > 20 mmHg wurden im Folgenden als „Patienten mit PH“ zusammengefasst und Patienten mit einem mPAP ≤ 20 mmHg als „KG“ bezeichnet. Ein Patient wurde trotz eines mPAP von 21 mmHg der KG zugeordnet, da es sich dabei um einen Mittelwert zweier Messungen (mPAP der linken und mPAP der rechten Pulmonalarterie) handelte, eine der beiden Messungen allerdings einen mPAP von nur 19 mmHg zeigte.

3.7.5 Einteilung der Patienten mit PH

Die Einteilung der Patienten mit PH erfolgte entsprechend ihrer Hämodynamik (vgl. Tabelle 1) und den Diagnosen (vgl. Tabelle 2).

Hämodynamische Einteilung:

Die Patienten mit PH wurden gemäß den aktuellen hämodynamischen Definitionen der PH in drei Kategorien eingeteilt (vgl. Tabelle 1) (5). Bei zwei Patienten mit PH konnte bei nicht erhobenem HZV während der RHKU der PVR nicht berechnet werden. Auf Grund des kleinen Patientenkollektivs wurden diese nur anhand des vorliegenden mPAP und PCWP der Kategorie „präkapilläre PH“ zugeordnet (vgl. Abschnitt 4.2.3.1).

Klinische Einteilung:

Die klinische Einteilung der Patienten mit PH in die Diagnosegruppen erfolgte nach der aktuellen klinischen Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach Nizza 2018 (vgl. Tabelle 2) (5). Die entsprechende Gruppe kann den Angaben in den Klammern [...] entnommen werden. (Vgl. Abschnitt 1.2 und Abschnitt 4.2.2.1)

3.7.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics (78). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die kategorialen Variablen mit absolutem Wert und in Prozent (%), die metrischen Variablen stets in Mittelwert (M), Median (med), Standardabweichung (SD), Interquartilbereich (IQR) und Spannweite (R) dargestellt. Alle Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests, Shapiro-Wilk-Tests und visueller Beurteilung der Histogramme und Q-Q-Plots auf Normalverteilung geprüft.

Im Rahmen der schließenden Statistik wurden folgende Tests verwendet:

Für den Vergleich der zentralen Tendenzen beider Gruppen (PH und KG) wurden der Mann-Whitney-U-Test und T-Test für nicht parametrische und parametrische Variablen verwendet. Variablen mit einer Fallzahl ≤ 8 in einer der beiden Patientengruppen wurden aufgrund der geringen Gruppengröße aus dem Gruppenvergleich ausgeschlossen. Die Reproduzierbarkeit (Intraobserver-Variabilität) der Ausmessung der OCT-Aufnahmen wurde mittels Bland-Altman-Analyse und des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) untersucht. Der geschätzte ICC wurde mittels eines 2-fach gemischten Modells und der Definition „absolute Übereinstimmung“ berechnet.

Der bivariate Zusammenhang zwischen nicht normalverteilten und normalverteilten Daten (OCT-Parameter und weitere Patientendaten) wurde mittels der Spearman-Korrelationsanalyse und Pearson-Korrelationsanalyse untersucht und im Weiteren der Spearman-Korrelationskoeffizient (r_s) und Pearson-Korrelationskoeffizient (r_p) berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Analysen mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Signifikanz der p-Werte (p) wurde wie folgt markiert: $p < 0,05^*$, $p < 0,010^{**}$, $p < 0,001^{***}$.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientendaten

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Patientendaten auf eine Fallzahl von $n = 28$.

4.1.1 Biometrische Daten

Von den 28 Patienten waren 15 weiblich (54 %) und 13 männlich (46 %). Bei 13 Patienten (46 %) war eine PH diagnostiziert, bei 15 Patienten (54 %) lag keine PH vor (= KG). Das durchschnittliche Alter im Patientenkollektiv lag mit 13,6 Jahren (med: 14,0, SD: 12,1, IQR: 12,8, R: 60,0) im Bereich der Adoleszenz. Die Patienten hatten eine mittlere Körperlänge von 140,2 cm (med: 152,0, SD: 33,7, IQR: 63,4, R: 111,0), ein mittleres Körpergewicht von 42,5 kg (med: 42,7, SD: 26,0, IQR: 45,1, R: 82,4) und eine mittlere Körperoberfläche (KOF) von 1,26 m² (med: 1,37, SD: 0,55, IQR: 1,00, R: 1,70). (Vgl. Tabelle 6)

4.1.2 Hämodynamik

Das Gesamtkollektiv hatte einen mittleren mPAP von 28,7 mmHg (med: 19,5, SD: 22,7, IQR: 24,8, R: 81,0), einen mittleren sPAP von 42,9 mmHg (med: 25,0, SD: 31,9, IQR: 44,0, R: 114,0), einen mittleren mSAP von 74,4 mmHg (med: 74,5, SD: 10,3, IQR: 13,0, R: 44,0) und einen Quotienten mPAP/mSAP von 0,39 (med: 0,27, SD: 0,32, IQR: 0,35, R: 1,11). Der mittlere PCWP ($n = 21$) lag bei 9,9 mmHg (med: 9,0, SD: 5,5, IQR: 8,5, R: 22,0). Das Gesamtkollektiv hatte ein mittleres HZV ($n = 17$) von 5,3 l/min (med: 5,8, SD: 2,3, IQR: 4,3, R: 7,2), einen mittleren CI ($n = 17$) von 3,7 l/min/m² (med: 3,8, SD: 0,8, IQR: 1,1, R: 3,2), einen mittleren PVR ($n = 14$) von 10,5 WE (med: 4,7, SD: 11,3, IQR: 14,8, R: 32,4) und einen mittleren PVRI ($n = 14$) von 10,1 WE x m² (med: 7,9, SD: 8,9, IQR: 11,4, R: 31,4). (Vgl. Tabelle 6)

4.1.3 OCT-Daten

Die untersuchten Gefäße des Gesamtkollektivs hatten einen mittleren DM von 2,917 mm (med: 2,820, SD: 0,880, IQR: 1,380, R: 3,270) und eine mittlere WT von 0,131 mm (med: 0,110, SD: 0,054, IQR: 0,050, R: 0,250). Der Quotient aus WT und DM (WT/DM) betrug im Mittel 0,05 (med: 0,04, SD: 0,02, IQR: 0,03, R: 0,07). (Vgl. Tabelle 6)

Tabelle 6: Deskriptive Patientendaten

Kategorie	Variable	N	M	med	SD	IQR	R
Patientendaten	Alter (Jahre)	28	13,6	14,0	12,1	12,8	60,0
	Größe (cm)	28	140,2	152,0	33,7	63,4	111,0
	Gewicht (kg)	28	42,5	42,7	26,0	45,1	82,4
	KOF (m ²)	28	1,26	1,37	0,55	1,00	1,70
Hämodynamische Daten	mPAP (mmHg)	28	28,7	19,5	22,7	24,8	81,0
	sPAP (mmHg)	28	42,9	25,0	31,9	44,0	114,0
	mSAP (mmHg)	28	74,4	74,5	10,3	13,0	44,0
	mPAP/mSAP	28	0,39	0,27	0,32	0,35	1,11
	PCWP (mmHg)	21	9,9	9,0	5,5	8,5	22,0
	HZV (l/min)	17	5,3	5,8	2,3	4,3	7,2
	CI (l/min/m ²)	17	3,7	3,8	0,8	1,1	3,2
	PVR (WE)	14	10,5	4,7	11,3	14,8	32,4
	PVRI (WE x m ²)	14	10,1	7,9	8,9	11,4	31,4
	OCT-Daten	WT (mm)	28	0,131	0,110	0,054	0,050
DM (mm)		28	2,917	2,820	0,880	1,380	3,270
WT/DM		28	0,05	0,04	0,02	0,03	0,07

Angaben in Mittelwert (M), Median (med), Standardabweichung (SD), Interquartilbereich (IQR) und Spannweite (R).

Abkürzungen: CI: Herzindex; DM: Durchmesser; HZV: Herzzeitvolumen; KOF: Körperoberfläche; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP und mSAP; mSAP: mittlerer systolischer arterieller Druck; PCWP: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WE: Wood Einheiten; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

4.2 Vergleiche der Einzelparameter zwischen den Patientengruppen

Wenn nicht anders angegeben, basieren die Ergebnisse der Patienten mit PH auf einer Fallzahl von n = 13 und die Ergebnisse der KG auf einer Fallzahl von n = 15.

4.2.1 Biometrische Daten der Patientengruppen

4.2.1.1 Biometrische Daten der Patienten mit PH

Die Patienten mit PH setzten sich aus 10 weiblichen (77 %) und 3 männlichen (23 %) Patienten zusammen (vgl. Diagramm 1), deren durchschnittliches Alter bei 15,4 Jahren (med: 10,0, SD: 16,4, IQR: 14,5, R: 60,0) lag. Die Patienten mit PH hatten eine durchschnittliche Körperlänge von 132,9 cm (med: 152,0, SD: 34,5, IQR: 64,0, R: 94,5), ein durchschnittliches Körpergewicht von 35,3 kg (med: 43,6, SD: 22,1, IQR: 39,6, R: 66,4) und eine durchschnittliche KOF von 1,12 m² (med: 1,36, SD: 0,52, IQR: 0,99, R: 1,47). (Vgl. Tabelle 7)

4.2.1.2 Biometrische Daten der Kontrollgruppe

In der KG waren 5 Patienten weiblich (33 %) und 10 männlich (67 %) (vgl. Diagramm 1). Das durchschnittliche Alter in der KG lag bei 12,1 Jahren (med: 15,0, SD: 6,6, IQR: 13,0, R: 18,0). Die Patienten der KG hatten eine durchschnittliche Körperlänge von 146,5 cm (med: 160,0, SD: 32,9, IQR: 70,5, R: 90,0), ein durchschnittliches Körpergewicht von 48,7 kg (med: 41,7, SD: 28,2, IQR: 62,7, R: 77,0) und eine durchschnittliche KOF von 1,38 m² (med: 1,40, SD: 0,57, IQR: 1,25, R: 1,49). (Vgl. Tabelle 7)

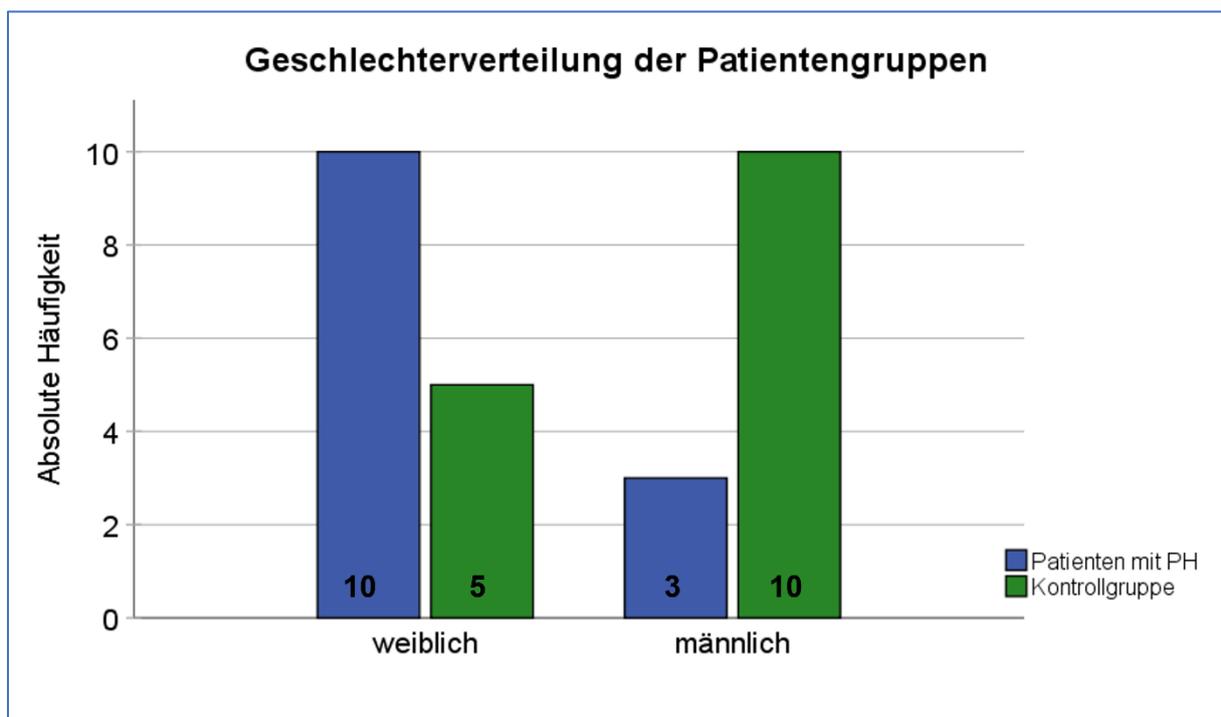


Diagramm 1: Geschlechterverteilung der Patientengruppen

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten in der Gruppe der Patienten mit PH und in der Kontrollgruppe.

Abkürzungen: PH: pulmonale Hypertonie.

4.2.2 Diagnosen der Patientengruppen

4.2.2.1 *Diagnosen der Patienten mit PH*

7 Patienten (53,8 %) hatten eine PAH [1], 2 Patienten (15,4 %) hatten eine PH infolge von Linksherzerkrankungen [2], 1 Patient (7,7 %) hatte eine PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie [3], 1 Patient (7,7 %) hatte eine PH infolge pulmonal-arterieller Obstruktionen [4] und 2 Patienten (15,4 %) hatten eine PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus [5] (vgl. Diagramm 2).

Im Detail handelte es sich um folgende Diagnosen:

[1] PAH: 5 Patienten mit IPAH, 2 Patienten mit CHD-PAH (Vorhofseptumdefekt und Atrioventrikulärer Septumdefekt),

[2] PH infolge von Linksherzerkrankungen: 1 Patient mit restriktiver Kardiomyopathie, 1 Patient mit Parachute-Mitralklappe und Mitralklappenstenose, valvulärer Aortenstenose und persistierendem Ductus arteriosus,

[3] PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie: 1 Patient mit bronchopulmonaler Dysplasie,

[4] PH infolge von pulmonal-arteriellen Obstruktionen: 1 Patient mit CTEPH,

[5] PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus: 2 Patienten mit postoperativ persistierender PH, davon 1 Patient mit Z. n. Korrekturoperation und Ballonatrioseptostomie einer d-TGA ohne VSD und 1 Patient mit Truncus arteriosus communis und Z. n. Korrekturoperation mit Konduitimplantation. (Vgl. Diagramm 2)

4.2.2.2 *Diagnosen der Kontrollgruppe*

Die Patienten der KG wurden nach der ICD-10 Klassifikation in Diagnosegruppen eingeteilt.

3 Patienten (20,0 %) hatten angeborene Fehlbildungen der Herzsepten (1 Patient mit Vorhofseptumdefekt, 2 Patienten mit Fallot-Tetralogie), 1 Patient (6,7 %) hatte eine interstitielle Lungenkrankheit, 2 Patienten (13,3 %) hatten angeborene Fehlbildungen der großen Arterien (1 Patient mit Atresie der Aorta, 1 Patient mit offenem Ductus arteriosus), 2 Patienten (13,3 %) hatten Komplikationen einer Herzkrankheit (2 Patienten mit Myokarditis), 1 Patient (6,7 %) hatte eine Kardiomyopathie (hypertrophische Kardiomyopathie), 2 Patienten (13,3 %) hatten angeborene Fehlbildungen der Pulmonal- oder Trikuspidalklappe (2 Patienten mit angeborener Pulmonalklappenstenose), bei 3 Patienten (20,0 %) war eine Herztransplantation erfolgt und 1 Patient (6,7 %) hatte

eine angeborene Fehlbildung der Herzhöhlen und verbindender Strukturen (Truncus arteriosus communis). (Vgl. Diagramm 3)

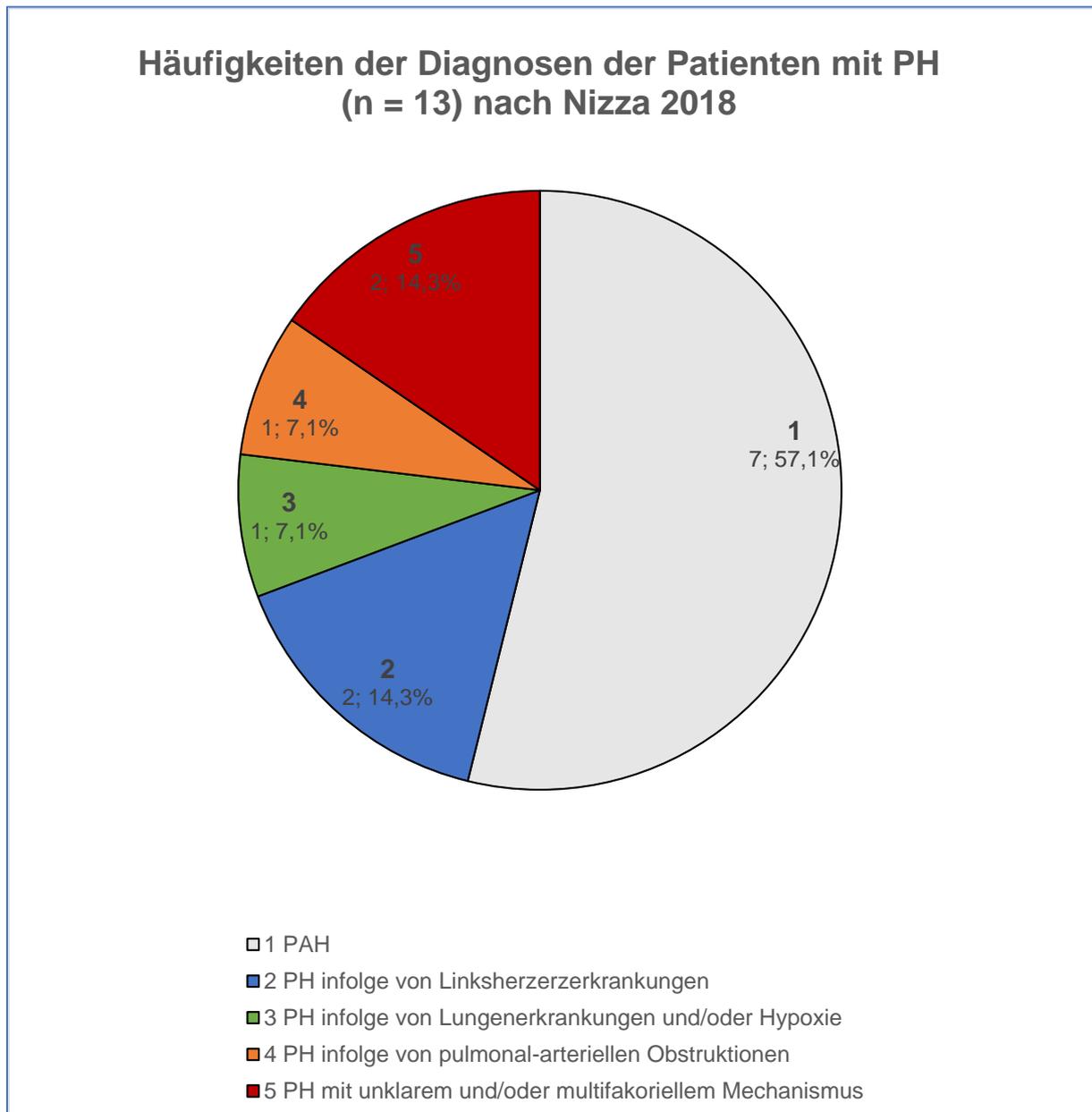


Diagramm 2: Diagnosegruppen der Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Dargestellt sind die Häufigkeiten der einzelnen Diagnosegruppen der Patienten mit PH (n = 13) klassifiziert nach Nizza 2018 als absoluten Wert und in Prozent (%).

Abkürzungen: PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie.

Einteilung angelehnt an Simonneau et al. 2019 (5).

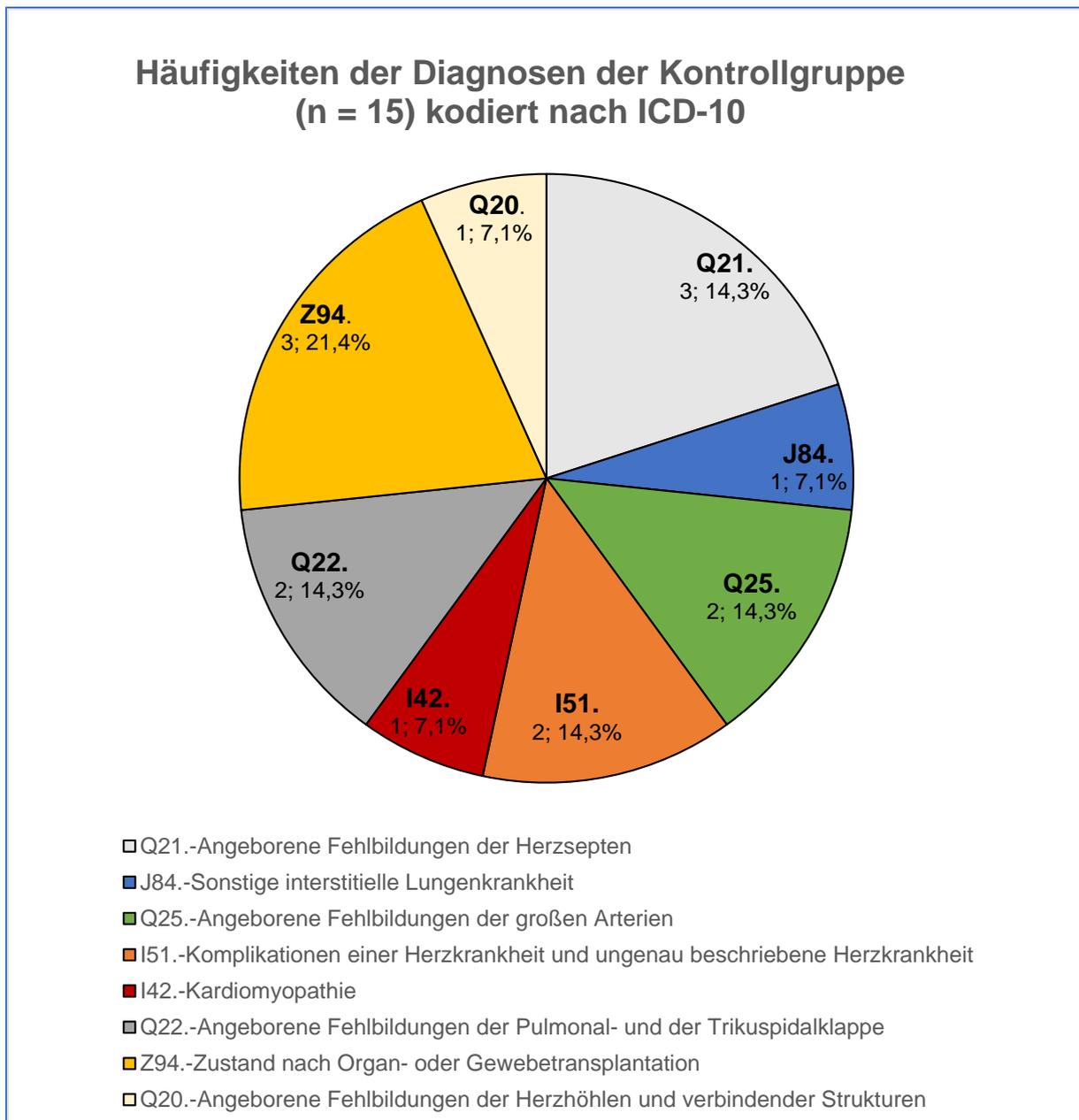


Diagramm 3: Diagnosen der Kontrollgruppe

Dargestellt sind die Häufigkeiten der einzelnen Diagnosegruppen der Kontrollgruppe kodiert nach ICD 10 als absoluten Wert und in Prozent (%).

Abkürzungen: PH: pulmonale Hypertonie.

4.2.3 Häodynamische Daten und Risikofaktoren der Patientengruppen

4.2.3.1 *Häodynamische Daten und erhobene Risikofaktoren der Patienten mit PH*

Häodynamische Parameter:

10 Patienten (77 %) der PH Gruppe hatten eine präkapilläre PH, 3 Patienten (23 %) hatten eine kombinierte prä- und postkapilläre PH. Die Einteilung der Patienten mit PH entsprechend ihrer Häodynamik (vgl. Abschnitt 1.2 und Abschnitt 3.7.5) kann Diagramm 4 entnommen werden.

Die Patienten mit PH hatten einen durchschnittlichen mPAP von 46,2 mmHg (med: 40,0, SD: 23,1, IQR: 43,5, R: 67,0) (vgl. Diagramm 5), einen durchschnittlichen sPAP von 69,7 mmHg (med: 64,0, SD: 28,5, IQR: 51,5, R: 91,0) (vgl. Diagramm 6) und einen durchschnittlichen mSAP von 73,2 mmHg (med: 75,0, SD: 8,5, IQR: 12,5, R: 28,0) (vgl. Tabelle 7). Der PCWP lag durchschnittlich bei 10,2 mmHg (med: 9,0, SD: 6,2, IQR: 9,0, R: 22,0), das HZV (n = 11) bei durchschnittlich 4,2 l/min (med: 3,5, SD: 1,9, IQR: 3,4, R: 5,8) und der PVR (n = 11) bei durchschnittlich 13,0 WE (med: 6,3, SD: 11,6, IQR: 20,4, R: 29,9). Das HZV wurde bei 2 Patienten (18,2 %) nach dem Fickschen Prinzip bestimmt und bei 5 Patienten (45,5 %) mittels Thermodilution. Bei 4 Patienten (36,4 %) war die angewandte Messmethode des HZV unbekannt.

Risikofaktoren:

Patienten mit PH hatten einen durchschnittlichen Quotienten aus mPAP/mSAP von 0,64 (med: 0,54, SD: 0,33, IQR: 0,66, R: 0,92) (vgl. Diagramm 7 und Tabelle 7). Der PVRI (n = 11) lag durchschnittlich bei 12,3 WE x m² (med: 9,0, SD: 8,8, IQR: 11,9, R: 29,1), der CI (n = 11) bei durchschnittlich 3,5 l/min/m² (med: 3,6, SD: 0,7, IQR: 1,2, R: 2,2), das NT-pro-BNP (n = 12) bei durchschnittlich 1283,9 pg/ml (med: 658,0, SD: 2429,5, IQR: 1182,5, R: 8772,3), die TAPSE (n = 11) bei durchschnittlich 1,7 cm (med: 1,7, SD: 0,5, IQR: 0,9, R: 1,7) und der mRAP (n = 8) bei durchschnittlich 7,8 mmHg (med: 4,5, SD: 8,2, IQR: 13,8, R: 22,0).

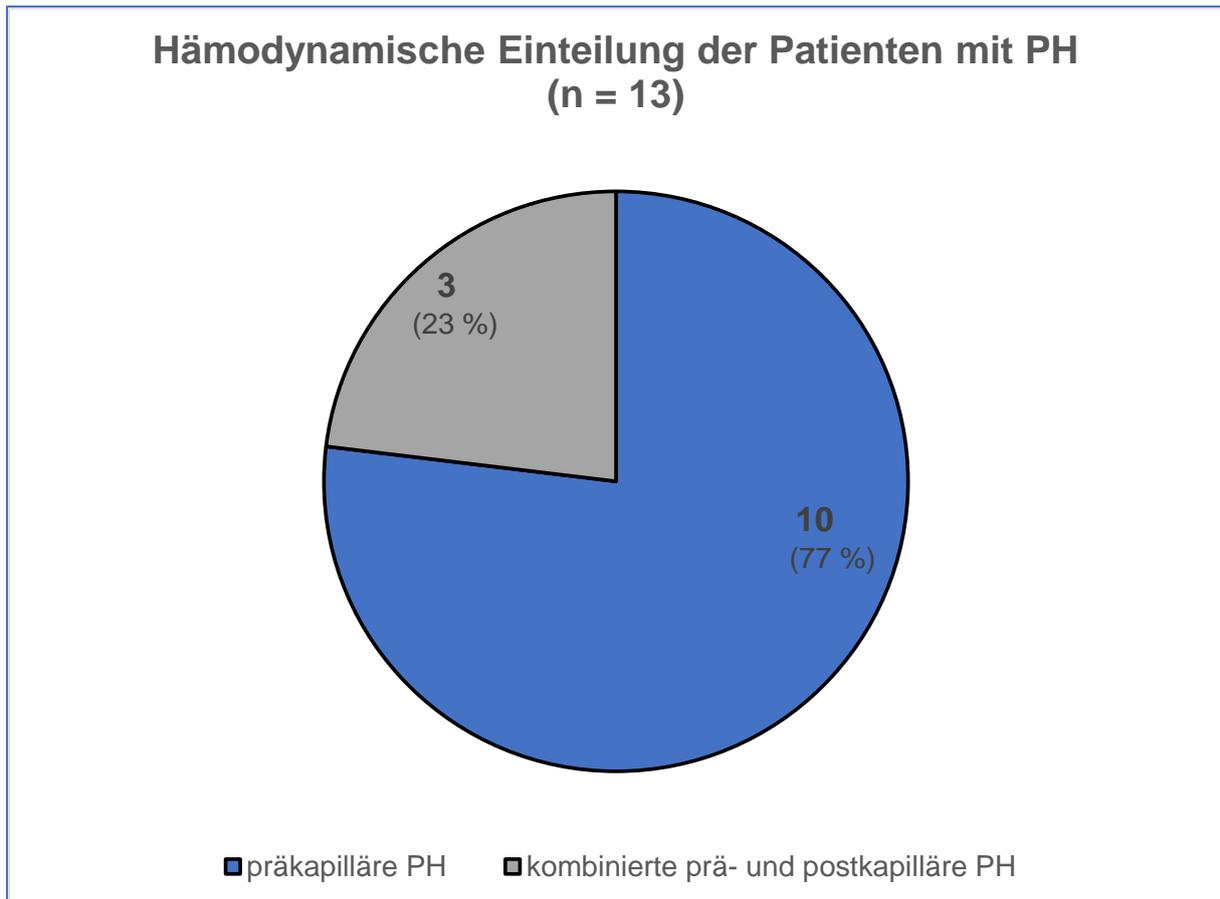


Diagramm 4: Einteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie entsprechend ihrer Hämodynamik

Dargestellt sind die Häufigkeiten der einzelnen hämodynamischen Gruppen der Patienten mit PH (n = 13) klassifiziert nach Nizza 2018 als absoluten Wert und in Prozent (%).

Präkapilläre PH: mPAP > 20 mmHg, PVR > 3 WE, PCWP < 15 mmHg; kombinierte prä- und postkapilläre PH: mPAP > 20 mmHg, PVR > 3 WE, PCWP > 15 mmHg.

Abkürzungen: mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PCWP: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; PH: pulmonale Hypertonie; WE: Wood Einheiten.

Einteilung angelehnt an Simonneau et al. 2019 (5).

4.2.3.2 *Hämodynamische Daten und Risikofaktoren der Kontrollgruppe*

Hämodynamische Parameter:

Die Patienten der KG hatten einen mittleren mPAP von 13,6 mmHg (med: 14,0, SD: 3,5, IQR: 3,0, R: 14,0) (vgl. Diagramm 5), einen durchschnittlichen sPAP von 19,6 mmHg (med: 20,0, SD: 4,5, IQR: 4,0, R: 15,0) (vgl. Diagramm 6) und einen durchschnittlichen mSAP von 75,4 mmHg (med: 74,0, SD: 11,8, IQR: 17,0, R: 44,0) (vgl. Tabelle 7). Der durchschnittliche PCWP (n = 8) in der KG lag bei 9,4 mmHg (med: 9,0, SD: 4,3, IQR: 8,5, R: 11,0), das durchschnittliche HZV (n = 6) bei 7,2 l/min (med: 7,3, SD: 1,4, IQR: 1,6, R: 4,3) und der durchschnittliche PVR (n = 3) in der KG bei 1,3 WE (med: 0,9, SD: 0,7, R: 1,3).

Risikofaktoren:

In der KG lag der durchschnittliche Quotient mPAP/mSAP bei 0,18 (med: 0,17, SD: 0,05, IQR: 0,06, R: 0,20) (vgl. Diagramm 7 und Tabelle 7). Die Patienten der KG hatten einen durchschnittlichen PVRI (n = 3) von 2,0 WE x m² (med: 1,8, SD: 0,5, R: 1,0) und einen durchschnittlichen CI (n = 6) bei 4,1 l/min/m² (med: 3,9, SD: 0,8, IQR: 1,0, R: 2,2).

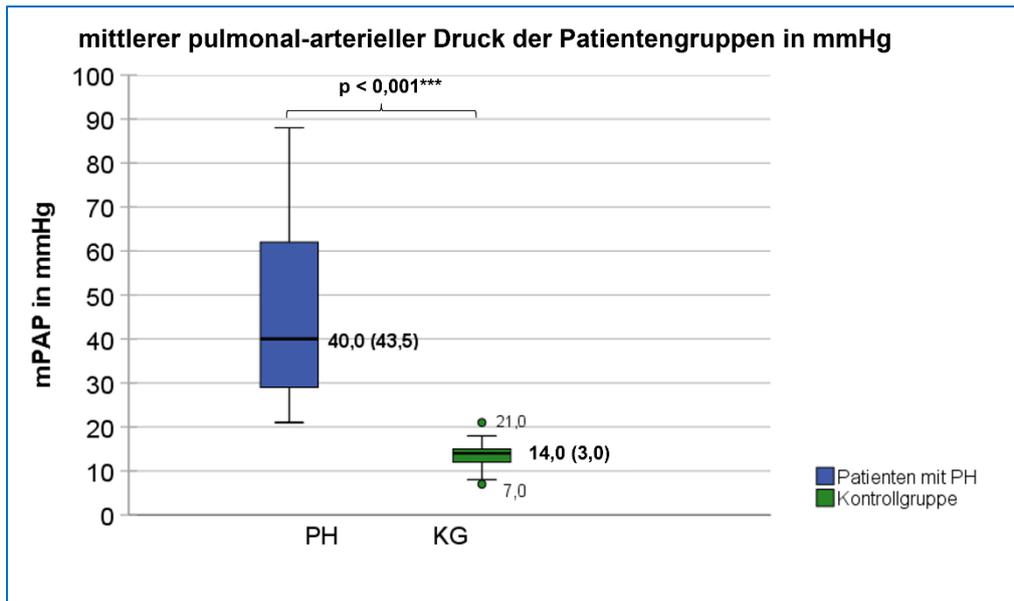


Diagramm 5: Vergleich des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz: $p < 0,001^{***}$. Abkürzungen: KG: Kontrollgruppe; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie.

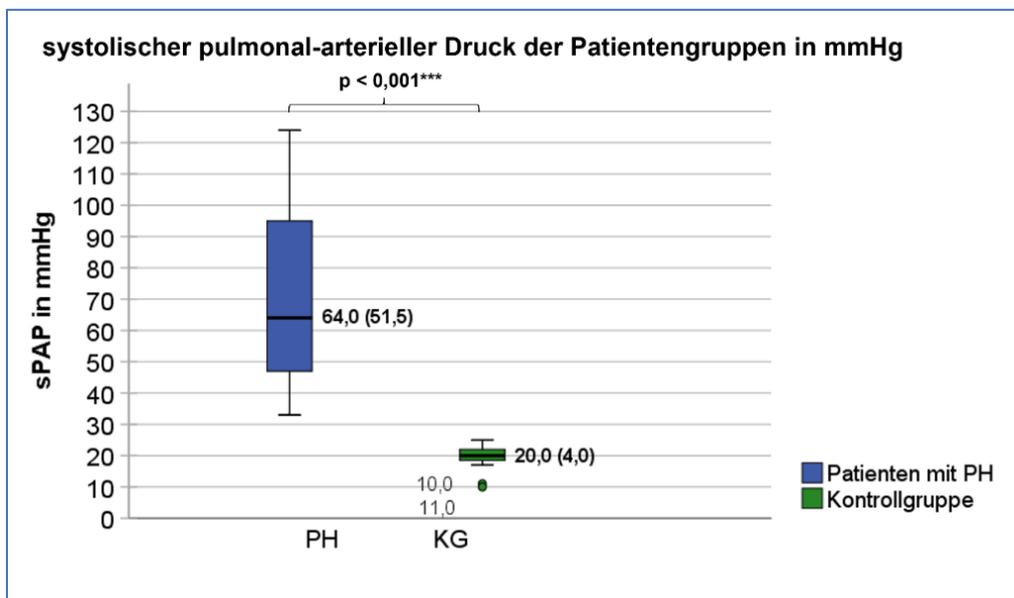


Diagramm 6: Vergleich des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: T-Test, Signifikanz: $p < 0,001^{***}$. Abkürzungen: KG: Kontrollgruppe; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck.

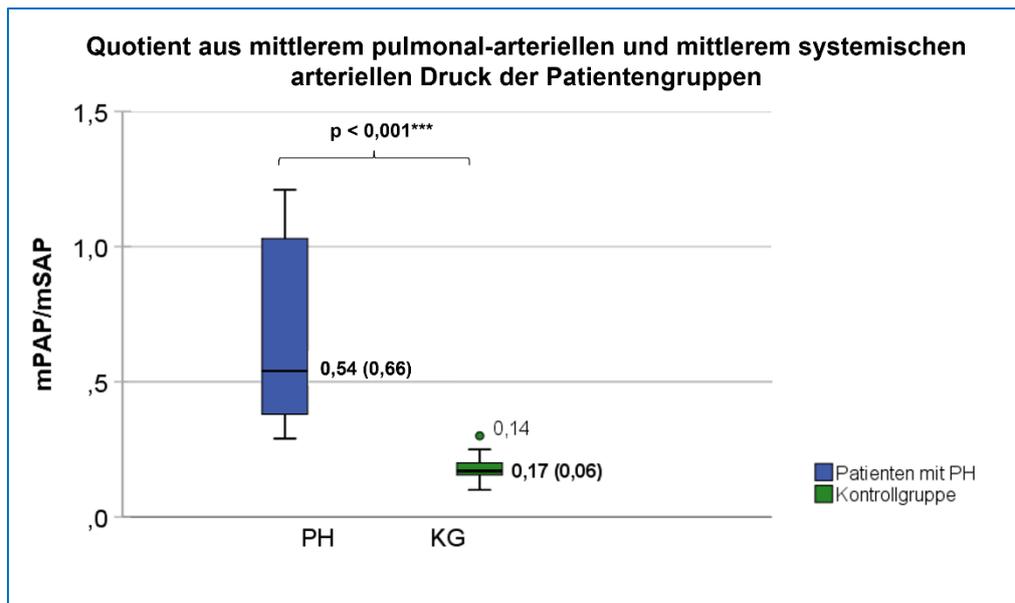


Diagramm 7: Vergleich des Quotienten aus mittlerem pulmonal-arteriellen Druck und mittlerem systemischen arteriellen Druck der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz: $p < 0,001^{***}$. Abkürzungen: KG: Kontrollgruppe; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mSAP: mittlerer systemischer arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie.

4.2.4 OCT-Daten der Patientengruppen

4.2.4.1 OCT-Daten der Patienten mit PH

Die untersuchten Gefäße der Patienten mit PH hatten einen durchschnittlichen DM von 3,020 mm (med: 2,770, SD: 1,032, IQR: 1,780, R: 3,060) (vgl. Diagramm 8) und eine durchschnittliche WT von 0,168 mm (med: 0,150, SD: 0,061, IQR: 0,065, R: 0,230) (vgl. Diagramm 9). Der Quotient WT/DM betrug durchschnittlich 0,06 (med: 0,06, SD: 0,02, IQR: 0,05, R: 0,06) (vgl. Diagramm 10). (Vgl. Tabelle 7)

4.2.4.2 OCT-Daten der Kontrollgruppe

Die untersuchten Gefäße der Patienten in der KG hatten einen durchschnittlichen DM von 2,827 mm (med: 2,870, SD: 0,751, IQR: 1,280, R: 2,580) (vgl. Diagramm 8) und eine durchschnittliche WT von 0,099 mm (med: 0,100, SD: 0,012, IQR: 0,010, R: 0,050) (vgl. Diagramm 9). Der Quotient WT/DM betrug durchschnittlich 0,04 (med: 0,03, SD: 0,01, IQR: 0,01, R: 0,04) (vgl. Diagramm 10). (Vgl. Tabelle 7)

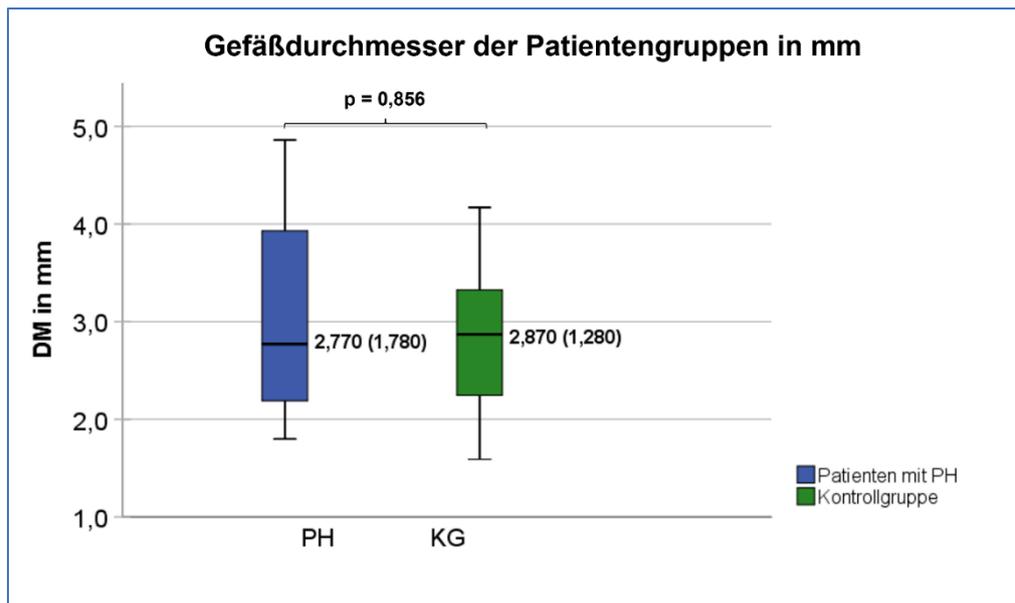


Diagramm 8: Vergleich des Durchmessers der Pulmonalarterien der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz: $p = 0,856$. Abkürzungen: DM: Durchmesser; KG: Kontrollgruppe; PH: pulmonale Hypertonie.

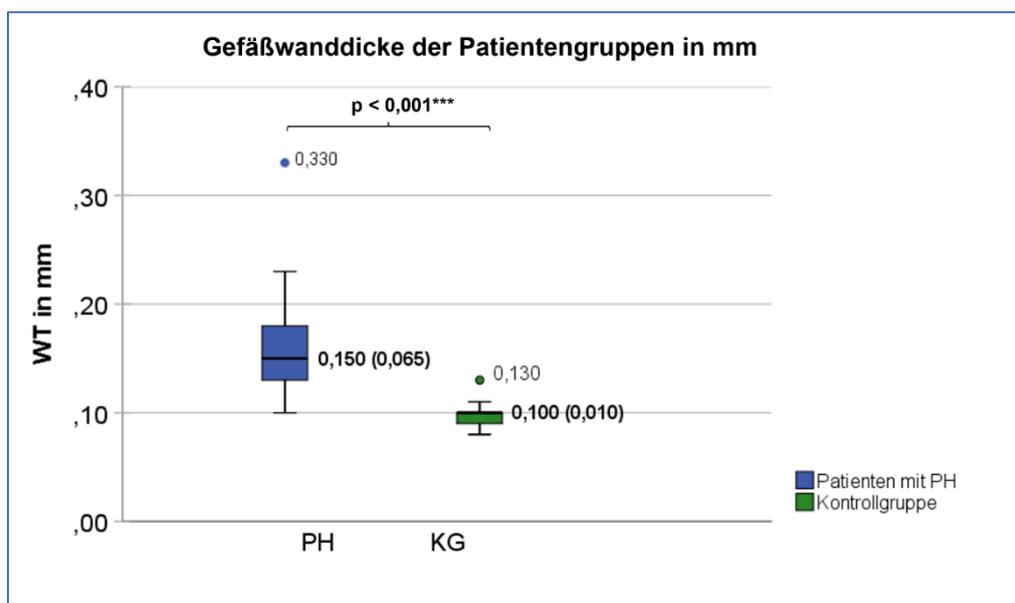


Diagramm 9: Vergleich der Wanddicke der Pulmonalarterien der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz: $p < 0,001^{***}$. Abkürzungen: KG: Kontrollgruppe; PH: pulmonale Hypertonie; WT: Wanddicke.

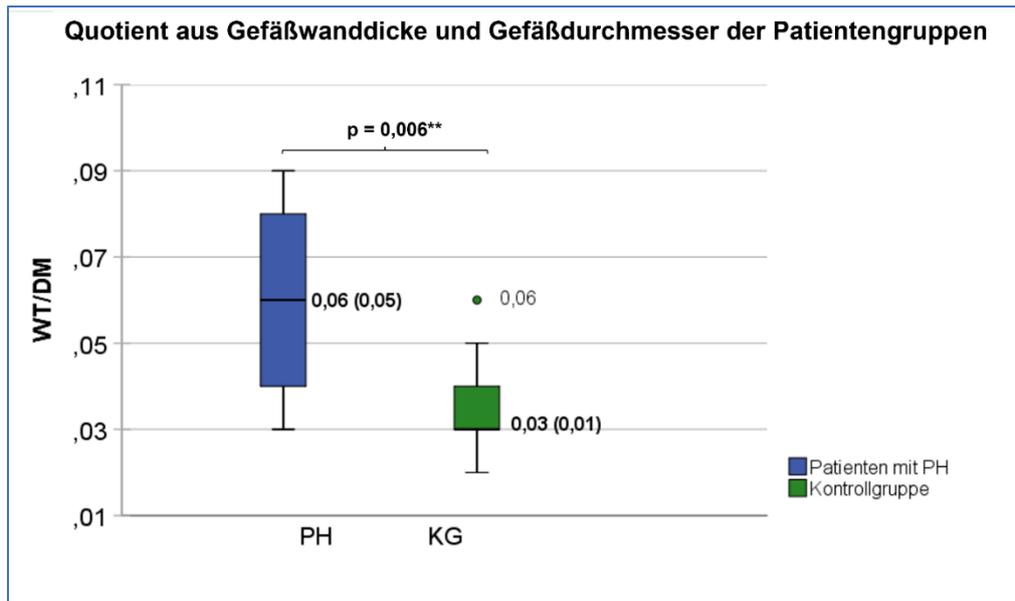


Diagramm 10: Vergleich des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser der Pulmonalarterien der Patientengruppen

Angaben in Median (med) und Interquartilbereich (IQR). Test: Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz: $p = 0,006^{**}$. Abkürzungen: DM: Durchmesser; KG: Kontrollgruppe; PH: pulmonale Hypertonie; WT: Wanddicke.

4.2.5 Vergleich der Patientengruppen

Angaben in $M \pm SD$.

Vergleich der biometrischen Daten:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit PH und der KG hinsichtlich Alter ($15,4 \pm 16,4$ Jahre vs. $12,1 \pm 6,6$ Jahre, $U = 97,0$, $W = 188,0$, $Z = -0,02$, $p = 1,000$), Körperlänge ($132,9 \pm 34,5$ cm vs. $146,5 \pm 32,9$ cm, $U = 76,0$, $W = 167,0$, $Z = -0,99$, $p = 0,339$), Körpergewicht ($35,3 \pm 22,1$ kg vs. $48,7 \pm 28,2$ kg, $U = 68,0$, $W = 159,0$, $Z = -1,36$, $p = 0,185$) und KOF ($1,12 \pm 0,52$ m² vs. $1,38 \pm 0,57$ m², $U = 68,0$, $W = 159,0$, $Z = -1,36$, $p = 0,185$). (Vgl. Tabelle 7)

Vergleich der hämodynamischen Daten und dem Risikofaktor mPAP/mSAP:

Patienten mit PH und die KG unterschieden sich signifikant hinsichtlich mPAP ($46,2 \pm 23,1$ mmHg vs. $13,6 \pm 3,5$ mmHg, $U = 0,5$, $W = 120,5$, $Z = -4,48$, $p < 0,001^{***}$), sPAP ($69,7 \pm 28,5$ mmHg vs. $19,6 \pm 4,5$ mmHg, $T(12,5) = 6,3$, $p < 0,001^{***}$) und im Quotienten mPAP/mSAP ($0,64 \pm 0,33$ vs. $0,18 \pm 0,05$, $U = 1,5$, $W = 121,5$, $Z = -4,43$, $p < 0,001^{***}$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit PH

und der KG hinsichtlich mSAP ($73,2 \pm 8,5$ mmHg vs. $75,4 \pm 11,8$ mmHg, $T(26,0) = -0,6$, $p = 0,586$) festgestellt werden. (Vgl. Tabelle 7)

Vergleich der OCT-Daten:

Die WT der Patienten mit PH unterschied sich signifikant von der WT der KG ($0,168 \pm 0,061$ mm vs. $0,099 \pm 0,012$ mm, $U = 10,0$, $W = 130,0$, $Z = -4,09$, $p < 0,001^{***}$). Ebenso zeigte der Quotient WT/DM einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit PH und der KG ($0,06 \pm 0,02$ vs. $0,04 \pm 0,01$, $U = 39,5$, $W = 159,5$, $Z = -2,75$, $p = 0,006^{**}$). Es konnte kein signifikanter Unterschied im DM der untersuchten Gefäße zwischen den Patienten mit PH und der KG festgestellt werden ($3,020 \pm 1,032$ mm vs. $2,827 \pm 0,751$ mm, $U = 93,5$, $W = 213,5$, $Z = -0,18$, $p = 0,856$). (Vgl. Tabelle 7)

In Abbildung 10 und Abbildung 11 sind die OCT-Aufnahmen eines Patienten mit PH und eines Patienten der KG dargestellt.

Tabelle 7: Vergleich der Patientengruppen

Kategorie	PH		Kontrollgruppe				p	U	W	Z	T	df
	Variable	n	M ± SD	[95% CI]	n	M ± SD						
Biometrische	Alter (Jahren)	13	15,4±16,4	[5,5-25,3]	15	12,1±6,6	[8,4-15,7]	1,000	97,0	188,0	-0,02	
Daten	Körperlänge (cm)	13	132,9±34,5	[112,1-153,7]	15	146,5±32,9	[128,3-164,8]	0,339	76,0	167,0	-0,99	
	Körpergewicht (kg)	13	35,3±22,1	[21,9-48,7]	15	48,7±28,2	[33,1-64,3]	0,185	68,0	159,0	-1,36	
	KOF (m ²)	13	1,12±0,52	[0,81-1,43]	15	1,38±0,57	[1,07-1,70]	0,185	68,0	159,0	-1,36	
Hämodynamische	mPAP (mmHg)	13	46,2±23,1	[32,2-60,1]	15	13,6±3,5	[11,7-15,5]	<0,001*	0,5	120,5	-4,48	
Daten	sPAP (mmHg)	13	69,7±28,5	[52,5-86,9]	15	19,6±4,5	[17,1-22,1]	<0,001*			6,3	12,5
	mSAP (mmHg)	13	73,2±8,5	[68,1-78,4]	15	75,4±11,8	[68,9-81,9]	0,586			-0,6	26,0
Risikoparameter	mPAP/mSAP	13	0,64±0,33	[0,44-0,84]	15	0,18±0,05	[0,15-0,21]	<0,001*	1,5	121,5	-4,43	
OCT	WT (mm)	13	0,168±0,061	[0,131-0,205]	15	0,099±0,012	[0,092-0,106]	<0,001*	10,0	130,0	-4,09	
Daten	DM (mm)	13	3,020±1,032	[2,396-3,644]	15	2,827±0,751	[2,412-3,243]	0,856	93,5	213,5	-0,18	
	WT/DM	13	0,06±0,02	[0,05-0,07]	15	0,04±0,01	[0,03-0,04]	0,006*	39,5	159,5	-2,75	

Test: Mann-Whitney-U-Test mit Mann-Whitney-U (U), Wilcoxon-W (W) und Z für die Variablen Alter, Größe, Gewicht, KOF, mPAP, mPAP/mSAP, WT, DM, WT/DM. T-Test mit T-Wert (T) und Freiheitsgrade (df) für die Variablen sPAP und mSAP.

Angaben in Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95 %-Konfidenzintervall [95% CI] und Spannweite (R).

Abkürzungen: DM: Durchmesser; KOF: Körperoberfläche; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mSAP: mittlerer systemischer arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

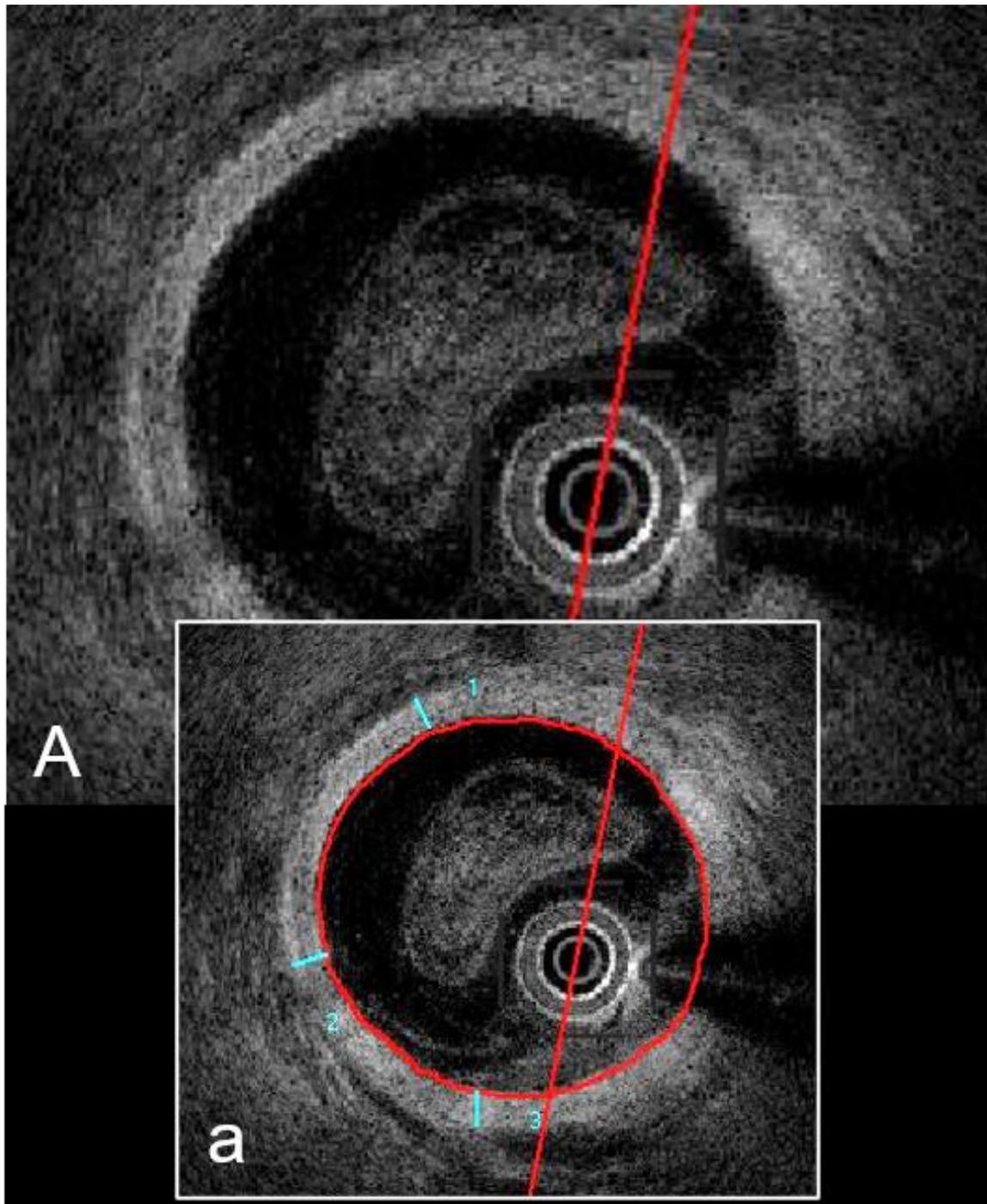


Abbildung 10: Wanddicke der Pulmonalarterie eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Dargestellt ist der Gefäßquerschnitt A und dessen Ausmessung a. Er zeigt ein mittels Optischer Kohärenztomographie aufgezeichnetes pulmonal-arterielles Gefäß eines Patienten mit PH. Im Gefäßlumen ist Blut zu sehen. WT: 0,20 mm, DM: 2,17 mm, WT/DM: 0,09, mPAP: 79 mmHg, sPAP: 95 mmHg.

Abkürzungen: DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

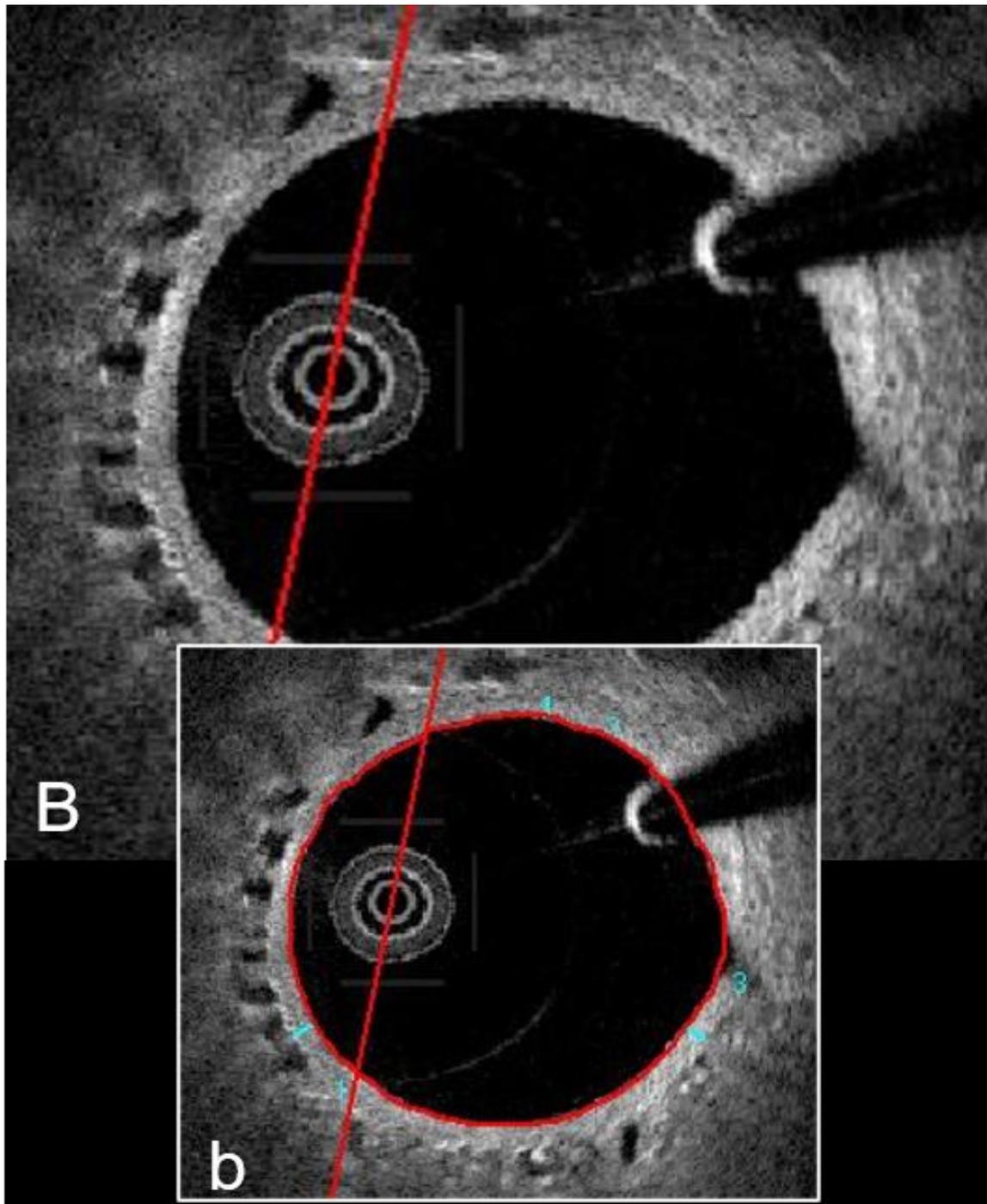


Abbildung 11: Wanddicke der Pulmonalarterie eines Patienten der Kontrollgruppe

Dargestellt ist der Gefäßquerschnitt B und dessen Ausmessung b. Er zeigt ein mittels Optischer Kohärenztomographie aufgezeichnetes pulmunal-arterielles Gefäß eines Patienten ohne PH. WT: 0,09 mm, DM: 2,24 mm, WT/DM: 0,04, mPAP: 11 mmHg, sPAP: 19 mmHg.

Abkürzungen: DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmunal-arterieller Druck; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmunal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

4.3 Vergleich von zwei unabhängigen Messungen der Wanddicke (Intraobserver-Variabilität)

Bland-Altman-Analyse:

Die Differenz der beiden unabhängigen Messungen von 23 OCT-Aufnahmen lag im Mittel bei -0,0004 mm. Bis auf einen Wert (-0,06 mm) lagen die Differenzen der beiden Messungen (Messung 1 - Messung 2) im 95 %-Konfidenzintervall ($M \pm 2 \times SD = -0,0004 \pm 2 \times 0,0177$ mm). Dieses war mit 0,035 mm (oberer Wert) und -0,036 mm (unterer Wert) begrenzt (vgl. Diagramm 11).

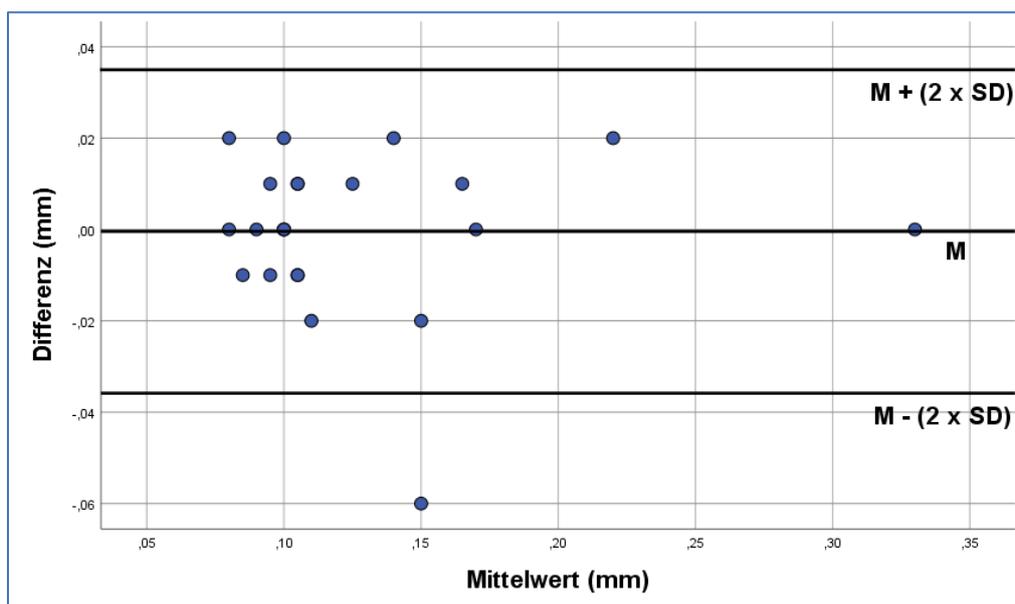


Diagramm 11: Bland-Altman-Analyse der Differenz zweier Messungen der Wanddicke

Dargestellt ist der Mittelwert der WT ($(\text{Messung 1} + \text{Messung 2})/2$) auf der x-Achse und die Differenz (Messung 1 - Messung 2) auf der y-Achse. Das 95 %-Konfidenzintervall wird durch die obere Linie ($M + (2 \times SD)$) und die untere Linie ($M - (2 \times SD)$) begrenzt. Bis auf einen Wert (Differenz = -0,06) befinden sich alle Differenzen innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls.

Messung 1 und Messung 2 erfolgten bei 23 OCT-Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten von einem Untersucher.

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie; SD: Standardabweichung.

Intraklassenkorrelationskoeffizient:

Der geschätzte Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) der beiden unabhängigen Messungen der WT von 23 OCT-Aufnahmen lag bei 0,953 (95 %-Konfidenzintervall: 0,893 - 0,980) ($p < 0,001^{***}$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Intraklassenkorrelation zweier Messungen der Wanddicke

Dargestellt ist der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) und das 95 %-Konfidenzintervall mit Untergrenze und Obergrenze und der p-Wert. Die zwei Ausmessungen der WT erfolgten bei 23 OCT-Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten von einem Untersucher.

	Intraklassenkorrelation	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
	(ICC)	Untergrenze	Obergrenze	
Einzelne Messung	0,953	0,893	0,980	< 0,001***

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie, WT: Wanddicke.

4.4 Zusammenhänge zwischen den OCT-Daten und den weiteren Patientendaten

OCT-Daten und biometrische Daten:

In der Grundgesamtheit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den OCT-Daten und den biometrischen Daten: WT und Alter ($r_s = 0,018$, $p = 0,926$), WT/DM und Alter ($r_s = -0,012$, $p = 0,952$), DM und Alter ($r_s = 0,163$, $p = 0,409$), WT und Körperlänge ($r_s = -0,163$, $p = 0,407$), WT/DM und Körperlänge ($r_s = -0,096$, $p = 0,628$), DM und Körperlänge ($r_s = 0,090$, $p = 0,648$), WT und Körpergewicht ($r_s = -0,230$, $p = 0,239$), WT/DM und Körpergewicht ($r_s = -0,095$, $p = 0,631$), DM und Körpergewicht ($r_s = 0,051$, $p = 0,797$), WT und KOF ($r_s = -0,213$, $p = 0,278$), WT/DM und KOF ($r_s = -0,113$, $p = 0,566$) und DM und KOF ($r_s = 0,075$, $p = 0,704$). (Vgl. Tabelle 9)

Wanddicke und hämodynamische Daten:

Signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen WT und mPAP ($r_s = 0,702$, $p < 0,001^{***}$), WT und sPAP ($r_s = 0,668$, $p < 0,001^{***}$) und WT und PVR ($n = 14$) ($r_s = 0,590$, $p < 0,026^*$) (vgl. Diagramm 12 bis Diagramm 14). Zwischen der WT und weiteren hämodynamischen Daten ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen: WT und mSAP ($r_p = -0,181$, $p = 0,358$), WT und PCWP ($n = 21$) ($r_p = -0,143$, $p = 0,537$), WT und HZV ($n = 17$) ($r_s = -0,315$, $p = 0,218$). (Vgl. Tabelle 9)

Wanddicke und Risikofaktoren:

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der WT und den Risikofaktoren: mPAP/mSAP ($r_s = 0,686$, $p < 0,001^{***}$) und WT und PVRI ($n = 14$) ($r_s = 0,758$, $p = 0,002^{**}$) (vgl. Diagramm 15 und Diagramm 16). Die Zusammenhänge zwischen der WT und den weiteren Risikofaktoren waren nicht signifikant: WT und CI ($n = 17$) ($r_s = -0,124$, $p = 0,635$), WT und NT-pro-BNP ($n = 12$) ($r_s = 0,375$, $p = 0,229$), WT und TAPSE ($n = 11$) ($r_s = 0,149$, $p = 0,662$) und WT und mRAP ($n = 8$) ($r_s = -0,542$, $p = 0,165$). (Vgl. Tabelle 9)

Quotient aus Wanddicke und Durchmesser und hämodynamische Daten:

Zwischen WT/DM und mPAP ($r_s = 0,621$, $p < 0,001^{***}$) und WT/DM und sPAP ($r_s = 0,658$, $p < 0,001^{***}$) zeigten sich signifikante Korrelationen (vgl. Diagramm 17 und Diagramm 18). Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen WT/DM und den weiteren hämodynamischen Parametern: WT/DM und mSAP ($r_p = -0,113$, $p = 0,569$), WT/DM und PCWP ($n = 21$) ($r_p = 0,126$, $p = 0,586$), WT/DM und HZV ($n = 17$) ($r_s = -0,455$, $p = 0,066$), WT/DM und PVR ($n = 14$) ($r_s = 0,460$, $p = 0,098$). (Vgl. Tabelle 9)

Quotient aus Wanddicke und Durchmesser und Risikofaktoren:

Die Zusammenhänge zwischen WT/DM und den Risikofaktoren mPAP/mSAP ($r_s = 0,644$, $p < 0,001^{***}$) und PVRI ($n = 14$) ($r_s = 0,594$, $p = 0,025^*$) waren signifikant (vgl. Diagramm 19 und Diagramm 20). Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen WT/DM und den weiteren Risikofaktoren: WT/DM und CI ($n = 17$) ($r_s = -0,211$, $p = 0,416$), WT/DM und NT-pro-BNP ($n = 12$) ($r_s = 0,457$, $p = 0,135$), WT/DM und TAPSE ($n = 11$) ($r_s = -0,113$, $p = 0,741$) und WT/DM und mRAP ($n = 8$) ($r_s = -0,327$, $p = 0,429$). (Vgl. Tabelle 9)

Durchmesser und hämodynamische Parameter und Risikofaktoren:

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem DM und den hämodynamischen Daten: DM und mPAP ($r_s = -0,123$, $p = 0,534$), DM und sPAP ($r_s = -0,142$, $p = 0,471$), DM und mSAP ($r_p = -0,083$, $p = 0,675$), DM und PCWP ($n = 21$) ($r_p = -0,303$, $p = 0,181$), DM und HZV ($n = 17$) ($r_s = 0,227$, $p = 0,381$) und DM und PVR ($n = 14$) ($r_s = -0,020$, $p = 0,946$). Ebenso war der Zusammenhang zwischen dem DM und den Risikofaktoren nicht signifikant: DM und mPAP/mSAP ($r_s = -0,182$, $p = 0,355$), DM und PVRI ($n = 14$) ($r_s = 0,013$, $p = 0,964$), DM und CI ($n = 17$) ($r_s = 0,124$, $p = 0,636$), DM und NT-pro-BNP ($n = 12$) ($r_s = -0,224$, $p = 0,484$), DM und TAPSE ($n = 11$) ($r_s = 0,269$, $p = 0,423$) und DM und mRAP ($n = 8$) ($r_s = -0,072$, $p = 0,866$). (Vgl. Tabelle 9)

Wanddicke und Durchmesser

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den OCT-Parametern WT und DM feststellen ($r_s = 0,085$, $p = 0,666$). (Vgl. Tabelle 9)

Abbildung 12 illustriert an mehreren Beispielen den beobachteten Zusammenhang zwischen den OCT-Daten und den hämodynamischen Daten.

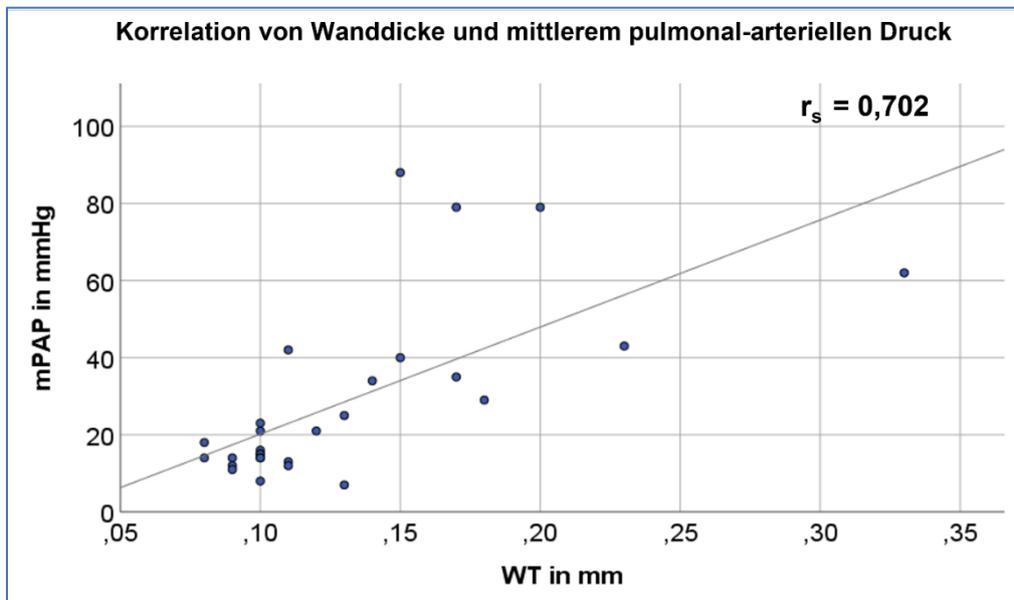


Diagramm 12: Korrelation der Wanddicke mit dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT und mPAP ($n = 28$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,702$, $p < 0,001^{***}$). Abkürzungen: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; WT: Wanddicke.

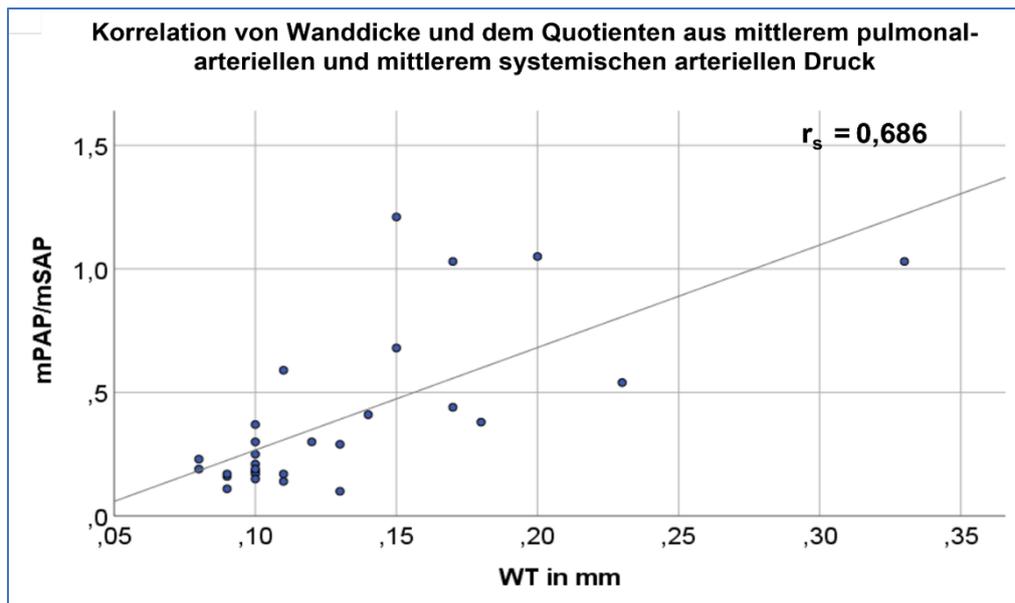


Diagramm 15: Korrelation der Wanddicke mit dem Quotienten aus mittlerem pulmonal-arteriellen und mittlerem systemischen arteriellen Druck

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT und mPAP/mSAP ($n = 28$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,686$, $p < 0,001^{***}$). Abkürzungen: mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP und mSAP; mSAP: mittlerer systolischer arterieller Druck; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; WT: Wanddicke.

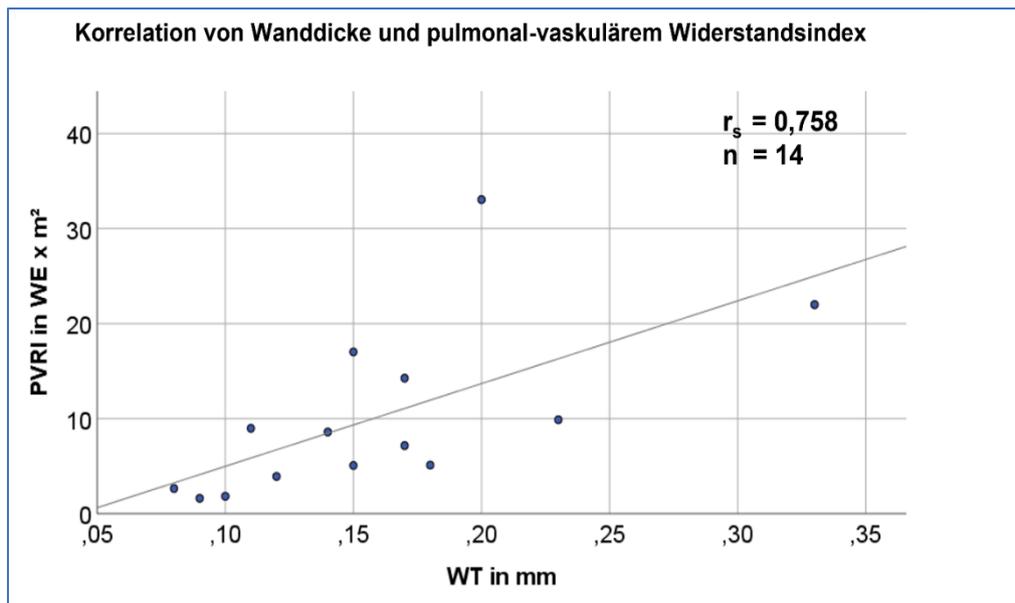


Diagramm 16: Korrelation der Wanddicke mit dem pulmonal-vaskulären Widerstandsindex

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT und PVRI ($n = 14$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,758$, $p = 0,002^{**}$). Abkürzungen: PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; WE: Wood Einheiten; WT: Wanddicke.

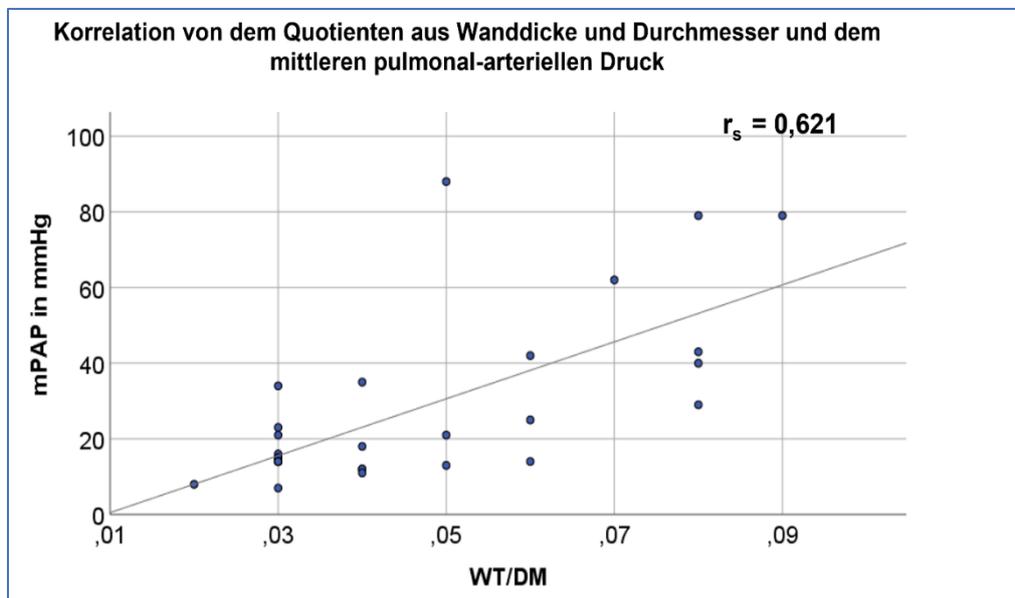


Diagramm 17: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT/DM und mPAP ($n = 28$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,621$, $p < 0,001^{***}$). Abkürzungen: DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

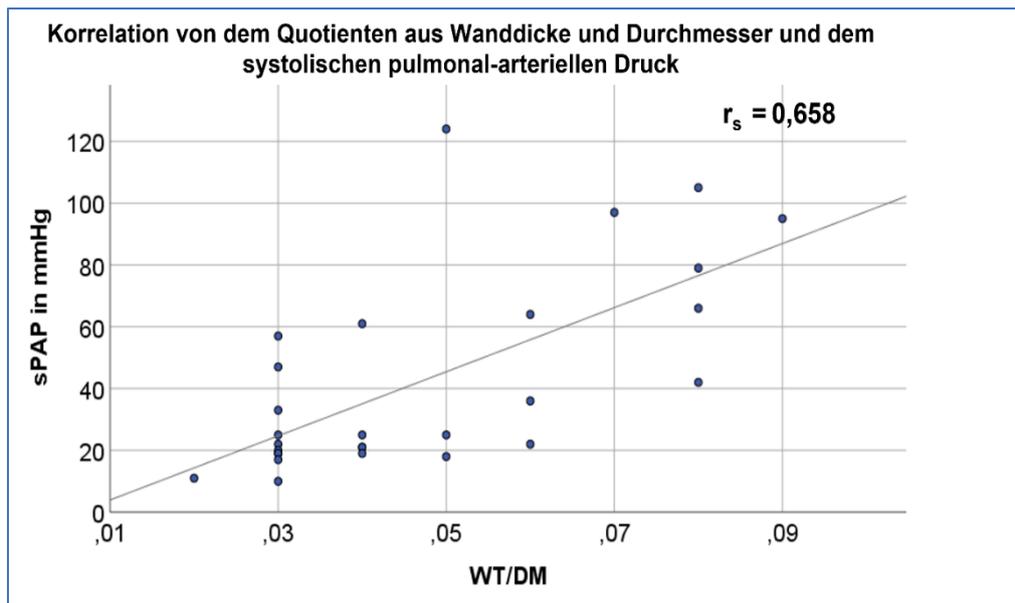


Diagramm 18: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT/DM und sPAP ($n = 28$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,658$, $p < 0,001^{***}$). Abkürzungen: DM: Durchmesser; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

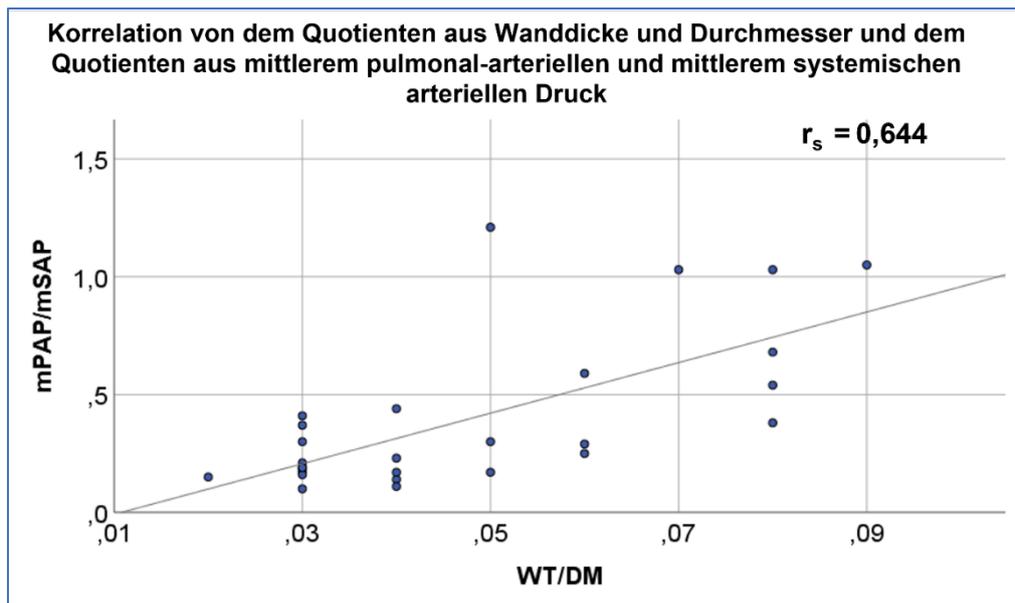


Diagramm 19: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem Quotienten aus mittlerem pulmonal-arteriellen Druck und mittlerem systemischen pulmonal-arteriellen Druck

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT/DM und mPAP/mSAP ($n = 28$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,644$, $p < 0,001^{***}$). Abkürzungen: DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP und mSAP; mSAP: mittlerer systemischer arterieller Druck; rs: Spearman-Korrelationskoeffizient; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

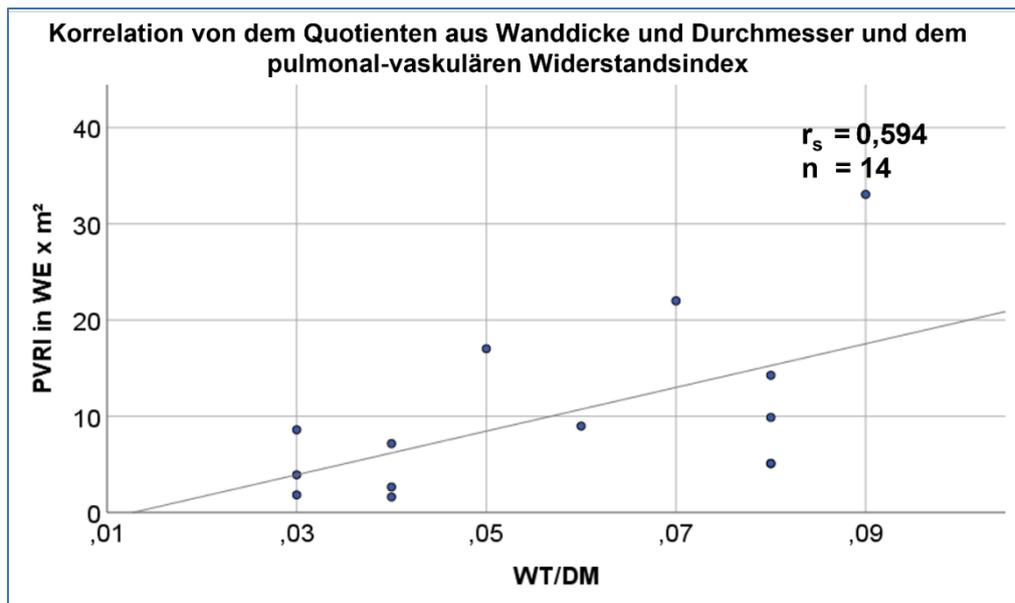


Diagramm 20: Korrelation des Quotienten aus Wanddicke und Durchmesser mit dem pulmonal-vaskulären Widerstandsindex

Dargestellt ist die Korrelation zwischen WT/DM und PVRI ($n = 14$). Test: Spearman-Korrelationsanalyse ($r_s = 0,594$, $p = 0,025^*$). Abkürzungen: DM: Durchmesser; PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; r_s : Spearman-Korrelationskoeffizient; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen den Patientendaten

Kategorie	Variable	N	n (PH)	n (KG)	K	WT (mm)	DM (mm)	WT/DM
Hämodynamische Daten	mPAP (mmHg)	28	13	15	r_s	0,702	-0,123	0,621
					p	<0,001***	0,534	<0,001***
	sPAP (mmHg)	28	13	15	r_s	0,668	-0,142	0,658
					p	<0,001***	0,471	<0,001***
	mSAP (mmHg)	28	13	15	r_p	-0,181	-0,083	-0,113
					p	0,358	0,675	0,569
	PCWP (mmHg)	21	13	8	r_p	-0,143	-0,303	0,126
				p	0,537	0,181	0,586	
	HZV (l/min/m ²)	17	11	6	r_s	-0,315	0,227	-0,455
				p	0,218	0,381	0,066	
	PVR (WE)	14	11	3	r_s	0,590	-0,020	0,460
				p	0,026*	0,946	0,098	
Risikofaktoren	mPAP/mSAP	28	13	15	r_s	0,686	-0,182	0,644
					p	<0,001***	0,355	<0,001***
	PVRI (WE * m ²)	14	11	3	r_s	0,758	0,013	0,594
					p	0,002**	0,694	0,025*
	CI (l/min/m ²)	17	11	6	r_s	-0,124	0,124	-0,211
					p	0,635	0,636	0,416
	NT-pro-BNP (pg/ml)	12	12	0	r_s	0,375	-0,224	0,457
				p	0,229	0,484	0,135	
	TAPSE (cm)	11	11	0	r_s	0,149	0,269	-0,113
				p	0,662	0,423	0,741	
	mRAP (mmHg)	8	8	0	r_s	-0,542	-0,072	-0,327
				p	0,165	0,866	0,429	
Biometrische Daten	Alter (J)	28	13	15	r_s	0,018	0,163	-0,012
					p	0,926	0,409	0,952
	Körperlänge (cm)	28	13	15	r_s	-0,163	0,090	-0,096
					p	0,407	0,648	0,628
	Körpergewicht (kg)	28	13	15	r_s	-0,230	0,051	-0,095
				p	0,239	0,797	0,631	
	KOF (m ²)	28	13	15	r_s	-0,213	0,075	-0,113
				p	0,278	0,704	0,566	
OCT Daten	WT (mm)	28	13	15	r_s		0,085	0,614
					p		0,666	0,001**
	DM (mm)	28	13	15	r_s	0,085		-0,636
				p	0,666		<0,001***	
	WT/DM				r_s	0,614	-0,636	
					p	0,001**	<0,001***	

Test: Spearman-Korrelationsanalyse mit Spearman-Korrelationskoeffizient (r_s), Signifikanz (p) und Anzahl (N) für die Variablen mPAP, sPAP, HZV, PVR, mPAP/mSAP, PVRI, CI, NT-pro-BNP, TAPSE, mRAP, Alter, Körperlänge, Körpergewicht, KOF, WT, DM und WT/DM. Pearson-Korrelationsanalyse mit Pearson-Korrelationskoeffizient (r_p), Signifikanz (p) und Anzahl (N) für die Variablen mSAP und PCWP. Abkürzungen: CI: Herzindex; DM: Durchmesser; HZV: Herzzeitvolumen; K: Korrelationskoeffizient; KOF: Körperoberfläche; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP und mSAP; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; mSAP: mittlerer systemischer arterieller Druck; OCT: Optische Kohärenztomographie; PCWP: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; PVRI: pulmonal-vaskulärer Widerstandsindex; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (engl.); WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

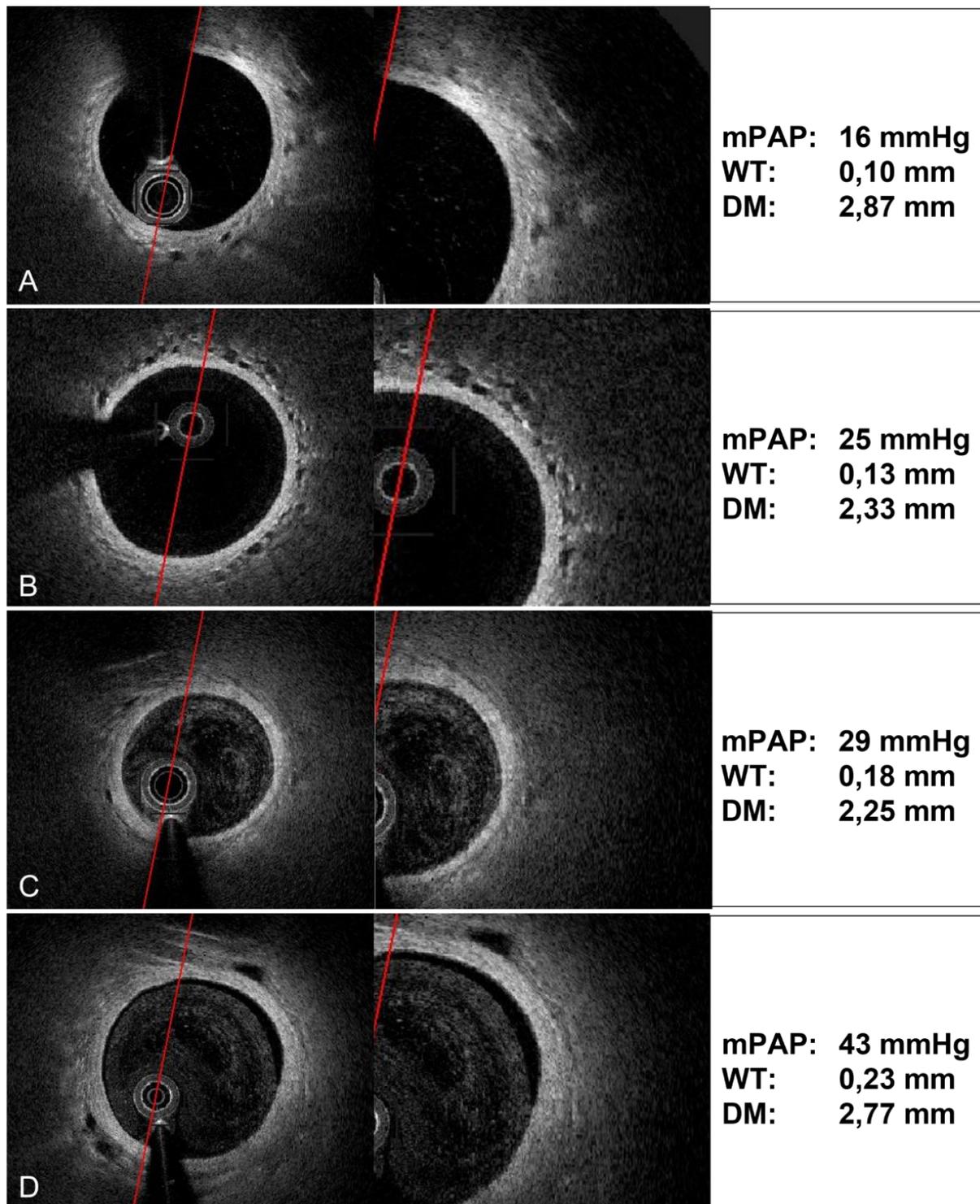


Abbildung 12: GefäÙe unterschiedlicher Druckverhältnisse in der OCT

Dargestellt sind OCT-Querschnitte und deren Vergrößerungen (Bild A – D), die bei Patienten unterschiedlicher hämodynamischer Verhältnisse aufgenommen wurden. Dabei ist die bei zunehmenden pulmonal-arteriellen Drücken zunehmende Gefäßwanddicke zu erkennen.

Abkürzungen: DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; OCT: Optische Kohärenztomographie; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

4.5 Technische Ergebnisse der OCT-Aufnahmen

In Summe wurden bei 28 Patienten 73 OCT-Aufnahmen durchgeführt, was einen Mittelwert von 2,6 OCT-Aufnahmen pro Patienten ergibt (med: 2,0, SD: 1,7, IQR: 1,8, R: 6,0). Die Anzahl der verwertbaren OCT-Aufnahmen betrug in Summe 46 und ergab somit einen Mittelwert von 1,6 verwertbaren OCT-Untersuchungen pro Patienten (med: 2,0, SD: 0,7, IQR: 1,0 R: 2,0). Die Anzahl der nicht auswertbaren OCT-Aufnahmen lag in Summe bei 27. Pro Patienten handelte es sich somit im Mittel um 1,0 nicht auswertbare OCT-Aufnahmen (med: 0,0, SD: 1,5, IQR: 1,0, R: 6,0). Es konnten 63 % der aufgenommenen OCT-Untersuchungen ausgewertet werden. (Vgl. Tabelle 10).

24 (86 %) der ausgewerteten OCT-Aufnahmen wurden mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 20,0 mm pro Sekunde aufgenommen; die anderen 4 (14 %) der OCT-Aufnahmen mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 40,0 mm pro Sekunde. Im Mittel wurden bei jeder ausgewerteten OCT-Aufnahme 157,980 Bilder pro Sekunde aufgenommen (med: 157,980, SD: 0,000, IQR: 0,000 R: 0,000). Dies erfolgte bei einer mittleren Bildanzahl von 355,1 Bildern pro OCT-Aufnahme (med: 320,0, SD: 203,4, IQR: 471,0, R: 626,0). 25 (91 %) der Aufnahmen hatten eine Schnittdicke von 0,13 mm, die restlichen 3 (9 %) hatten eine Schnittdicke von 0,25 mm. Es wurden Gefäßabschnitte mit einer mittleren Länge von 50,769 mm (med: 52,815, SD: 28,622, IQR: 59,750, R: 80,520) erfasst. (Vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Beschreibung der Aufnahmen mittels OCT

Technische Daten	M	med	SD	IQR	R
Rückzugsgeschwindigkeit (mm/s)	22,9	20,0	7,1	0,0	20,0
Bildrate (Bilder pro Sekunde)	157,980	157,980	0,000	0,000	0,000
Anzahl der Bilder	355,1	320,0	203,4	471,0	626,0
Schnittdicke (mm)	0,143	0,13	0,038	0,000	0,120
Segmentlänge (mm)	50,969	52,815	28,622	59,750	80,520

Angaben in Mittelwert (M), Median (med), Standardabweichung (SD), IQR (Interquartilbereich) und Spannweite (R).

Abkürzungen: OCT: Optische Kohärenztomographie.

5 DISKUSSION

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den OCT-Parametern WT und WT/DM zwischen Patienten mit PH und der KG. Außerdem war der Zusammenhang zwischen den OCT-Parametern WT und WT/DM und hämodynamischen Parametern (mPAP, sPAP) und den bereits zur Risikoerfassung von pädiatrischen Patienten mit PH etablierten Risikofaktoren (mPAP/mSAP, PVRI) signifikant. Der OCT-Parameter WT korrelierte außerdem signifikant mit dem hämodynamischen Parameter PVR. Im Rahmen unserer Studie zeigte die OCT in den Pulmonalarterien eine sehr gute Reproduzierbarkeit (geringe Intraobserver-Variabilität). Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die diagnostische und prognostische Relevanz, die Reproduzierbarkeit und die Validität der OCT in den Pulmonalarterien, in den aktuellen Stand der Wissenschaft eingeordnet werden.

5.1 *Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren und Einschätzung der diagnostischen und prognostischen Relevanz der OCT für Patienten mit PH*

Wenn nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse in M oder $M \pm SD$ dargestellt.

5.1.1 Welche Ergebnisse der WT und des Quotienten WT/DM konnten andere Autoren bei Patienten mit PH und Patienten ohne PH mittels pulmonal-arteriellem OCT feststellen und wie lässt sich die diagnostische Relevanz der OCT für Patienten mit PH einschätzen?

Erstmals berichteten Hou et al. im Jahre 2010 von der Anwendung der OCT in den menschlichen Pulmonalarterien (48). Sie zeigten, dass sich die mittels OCT aufgezeichnete WT der pulmonal-arteriellen Gefäßwand zwischen einem Patienten mit PH (0,26 mm) und einem Patienten ohne PH (0,11 mm) unterscheidet (48). Dai et al. konnten anschließend bei 124 mittels OCT untersuchter Patienten signifikante Unterschiede zwischen den OCT-Parametern (WT und WT/DM) von Patienten mit PH (mPAP \geq 25 mmHg: 0,36 mm und 0,104, mPAP 21-24 mmHg: 0,35 mm und 0,101) und Patienten ohne PH (mPAP \leq 20 mmHg: 0,19 mm und 0,056) feststellen (63). Sie zeigten, dass bereits in sehr frühen Stadien der PH Veränderungen in dem Wandaufbau der Pulmonalarterien zu finden sind (63). Jiang et al. berichteten bei 28 Patienten mit IPAH und 23 Patienten mit CHD-PAH von erhöhten Werten für die Parameter WT

und WT/DM im Vergleich zu Patienten ohne PH (IPAH: $0,26 \pm 0,05$ und $0,13 \pm 0,03$, CHD-PAH: $0,26 \pm 0,06$ und $0,11 \pm 0,03$, keine PH: $0,13 \pm 0,03$ mm und $0,06 \pm 0,02$) (43). Homma et al. zeigten im Jahre 2018 erstmals ähnliche Ergebnisse bei pädiatrischen Patienten mit CHD (Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, Persistierender Ductus arteriosus) und bestätigten, dass sich pulmonal-arterielle Gefäße mit ähnlichem DM und unterschiedlicher Hämodynamik in ihrer WT unterscheiden (DM: 2,0 - 3,0 mm: mPAP ≥ 25 : $0,25 \pm 0,03$ mm vs. mPAP ≤ 20 mmHg: $0,17 \pm 0,02$, DM: 3,0 - 4,0 mm: mPAP ≥ 25 : $0,27 \pm 0,04$ mm vs. mPAP ≤ 20 mmHg: $0,20 \pm 0,03$ mm) (64). Im Jahre 2019 berichteten McGovern et al. von einer medianen WT von Patienten ohne PH von 0,11 mm (79).

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen der OCT-Parameter WT und dem Quotienten WT/DM der Patienten mit PH ($0,168 \pm 0,061$ mm und $0,06 \pm 0,02$) und der KG ($0,099 \pm 0,012$ und $0,04 \pm 0,01$) erkennt man, dass die WT und der Quotient WT/DM von anderen Autoren für Patienten mit PH meist höher geschätzt wurden (43, 48, 63, 64). Obwohl die Ergebnisse der WT für Patienten ohne PH von Hou et al. und McGovern et al. mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind (48, 79), lagen auch die Ergebnisse der WT für Patienten ohne PH von anderen Autoren deutlich über unseren (43, 63, 64).

Um die Abweichung der WT der einzelnen Autoren zu erklären, ist es wichtig, sich mit möglichen Einflussfaktoren der WT wie den Gefäßeigenschaften (DM) und den Patienteneigenschaften (Patientenalter, hämodynamische Verhältnisse, verwendete Diagnosekriterien) auseinanderzusetzen:

5.1.1.1 Einflussfaktor DM

Bereits im Jahre 1935 zeigte Brenner bei der Autopsie von 100 Patienten, dass die Dicke der Media eines pulmonal-arteriellen Gefäßes von dessen Gefäßdurchmesser abhängt (80). Auch Homma et al. bestätigten, dass mittels OCT untersuchte pulmonal-arterielle Gefäße mit einem größeren DM auch eine größere WT besitzen (64). Ebenso berichteten Stähr et al. bei mittels IVUS und Histologie untersuchten pulmonal-arteriellen Gefäßen vom selben Zusammenhang (47). Bei Gefäßen mit einem DM von $< 1000 \mu\text{m}$ wurde allerdings auch von einem gegenteiligen Zusammenhang berichtet (31).

Der durchschnittliche DM der Patientengruppen in der Studie von Dai et al. lag mit 3,41 - 3,46 mm über dem von uns gemessenen DM ($2,917 \pm 0,880$ mm) (63). Dies erklärt möglicherweise die höhere WT. In den Studien von Hou et al. und Jiang et al. war der DM allerdings trotz höherer WT im Vergleich zu unserem erniedrigt (43, 48). Die Betrachtung des Quotienten WT/DM der unterschiedlichen Studien ermöglicht, den Einfluss des DM auf die WT zu minimieren. Sowohl von Dai et al. als auch von Jiang et al. wurde auch dieser OCT-Parameter für Patienten mit PH und Patienten ohne PH im Vergleich zu unserem höher geschätzt (43, 63).

5.1.1.2 Einflussfaktor Patientenalter

Brenner zeigte, dass sich im Laufe des Lebens fibröses Bindegewebe in der Intima der Pulmonalarterien einlagert (80). Ebenso bestätigten andere Autoren, dass das Alter positiv mit der Ausbreitung der Intimafibrose in den Lungengefäßen korreliert (81). Auch Mackay et al. zeigten bei der Obduktion von 42 gesunden hilumnahen pulmonalen Arterien von Patienten zwischen 7 und 87 Jahren einen positiven Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der WT der Pulmonalarterien; dieser war jedoch nicht signifikant (82). Haworth und Hislop konnten für Gefäße mit einem DM von 300 - 1000 μ m keinen Unterschied in der prozentuellen Mediadicke und dem Alter der Patienten (Gruppe 1: < 24 Stunden, Gruppe 2: 10 Tage bis 10 Wochen, Gruppe 3: 3 Monate bis 9 Jahre) feststellen (31).

Mit einem durchschnittlichen Alter von über 20 Jahren der mittels OCT untersuchten Patienten lag dieses bei Hou et al. (25 J) und Jiang et al. (36 ± 20 J) deutlich über dem Alter unseres Patientenkollektivs ($13,6 \pm 12,1$ J) (43, 48). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Brenner et al. und Mackay et al. lässt dieser Altersunterschied ggf. die von ihnen berichtete höher WT erklären (80, 82). Die Ergebnisse für Patienten mit PH und Patienten ohne PH von Homma et al. waren allerdings trotz eines durchschnittlichen Alters von nur $2,0 \pm 2,0$ Jahren mit denen anderer Autoren vergleichbar (64). Dies relativiert die Bedeutung des Patientenalters als Einflussfaktor der WT.

5.1.1.3 Einflussfaktoren Diagnosekriterien und Hämodynamik

Die Empfehlungen der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza 2018 finden in unserer Studie bereits Berücksichtigung und die Patienten mit einem mPAP > 20 mmHg wurden den Patienten mit PH zugeordnet (4, 5). Frühere Studien

zur OCT in den Pulmonalarterien bei Patienten mit PH und Patienten ohne PH orientieren sich allerdings an den bis dahin geltende Empfehlungen (2-4) und sprechen erst ab einem mPAP von ≥ 25 mmHg von erhöhten pulmonal-arteriellen Druckverhältnissen (63, 64). In der Studie von Jiang et al. finden sich keine konkreten Angaben zu den verwendeten Diagnosekriterien (43); aufgrund der bereits im Jahre 2016 erfolgten Publikation ist ebenso die Verwendung der früher geltenden Diagnosekriterien anzunehmen. Dai et al. und Homma et al. teilten die Patienten zusätzlich in eine dritte Gruppe ein und sprachen von Patienten mit „Borderline-PH“, welche einen mPAP zwischen 21 und 24 mmHg aufwiesen (63, 64).

Unter der Annahme, dass Patienten mit höheren pulmonal-arteriellen Druckwerten auch eine höhere WT aufweisen, ist es naheliegend, dass höhere Werte der OCT-Parameter anderer Autoren durch unterschiedliche Diagnosekriterien und die dadurch bedingten unterschiedlichen hämodynamischen Verhältnisse beeinflusst sein können. Jiang et al. berichteten von einem mPAP der Patienten mit IPAH und CHD-PAH von $57,8 \pm 13,1$ mmHg und $74,0 \pm 21,4$ mmHg und einem mPAP der Patienten ohne PH von $18,3 \pm 3,5$ mmHg (43). Im Vergleich zu unseren Werten des mPAP (PH: $46,2 \pm 23,1$ mmHg, KG: $13,6 \pm 3,5$ mmHg) sind diese für alle Gruppen erhöht. Ein Einfluss der Diagnosekriterien und somit der Hämodynamik auf die erhöhten OCT-Parameter ist nicht auszuschließen. Dies gilt mit Einschränkung auch für die Studien von Dai et al. und Homma et al.. Bei diesen kann zwar für die höher geschätzte WT der Patienten mit PH (mPAP ≥ 25 mmHg) der Unterschied der Diagnosekriterien verantwortlich gemacht werden; auf Grund des vergleichbaren Diagnosewerts des mPAP von < 20 mmHg nicht aber für die höher geschätzte WT von Patienten ohne PH. (63, 64).

5.1.1.4 Überblick der Ergebnisse anderer Autoren und Fazit

Tabelle 11 soll einen Überblick über unsere Ergebnisse und die Ergebnisse anderer Autoren der OCT in den Pulmonalarterien geben.

Tabelle 11: Übersicht der Ergebnisse der OCT in den Pulmonalarterien

Dargestellt sind unsere Ergebnisse und die Ergebnisse anderer Autoren der OCT in den Pulmonalarterien.

Autor	Jahr	n	WT PH (mm)	WT keine PH (mm)	Quotient WT/DM PH	Quotient WT/DM keine PH	DM PH (mm)	DM keine PH (mm)	Fläche PH (mm²)	Fläche keine PH (mm²)	mPAP PH (mmHg)	mPAP keine PH (mmHg)	Alter PH (J)	Alter keine PH (J)	Ergebnisse
Unsere Ergebnisse	2021	28	0,17	0,10	0,06	0,04	3,02	2,83	k.A.	k.A.	46	14	15	12	Signifikanter Unterschied von WT und WT/DM zwischen PH und KG; signifikante Korrelation von WT und WT/DM mit mPAP, sPAP, mPAP/mSAP, PVRI und WT und PVR; sehr guter ICC der OCT (Intraobserver Variabilität) (ICC: 0,953 [0,883 - 0,980] [95 %-CI])
Hou et al.	2010	2	0,26	0,11	k.A.	k.A.	1,29-1,75	1,38-1,62	1,71	1,78	78	k.A.	25	k.A.	Die WT eines Patienten mit PH ist mehr als doppelt so groß als die WT eines Patienten ohne PH
Dai et al.	2014	124	0,36	0,19	0,104	0,056	3,46	3,41	3,47	1,88	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	WT und WT/DM in PH signifikant höher als in KG; signifikante Korrelation zwischen WT und WT/DM und mPAP und PVR; signifikante Korrelation zwischen WT/DM und CI, BNP, Harnsäure, 6-Minuten-Gehtest; signifikante Korrelation zwischen WT und PVR im Follow-up
Dai et al.	2014	1	0,17-0,28	k.A.	0,049-0,081	k.A.	3,42-3,45	k.A.	9,24-9,35	k.A.	19-34	k.A.	35	k.A.	OCT-Parameter eines Patienten mit PH verbessern sich unter medikamentöser Therapie entsprechend der gebesserten Hämodynamik
Jiang et al.	2016	104	0,22-0,26	0,13	0,11-0,13	0,06	2,08-2,47	2,23	k.A.	k.A.	48-74	18	31-56	57	Intima-Dicke in PH signifikant höher als in KG; signifikante Korrelation zwischen Intima-Dicke und sPAP, mPAP und PVR; Intima-Dicke $\geq 0,176$ mm \rightarrow positiver prädiktiver Wert für PH von 91 %
Homma et al.	2018	39	0,25	0,17	k.A.	k.A.	2,0-3,0	2,0-3,0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2	2	Signifikante Korrelation von WT mit mPAP, sPAP und PVRI; signifikanter Unterschied der WT zwischen PAH und keine PAH; sehr guter ICC (Intra- und Interobserver Variabilität) der OCT. (Patientenkollektiv: pädiatrische Patienten mit CHD)
McGovern et al.	2019	11	k.A.	0,11	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	15	Kein Unterschied der WT zwischen Fontanpatienten und Patienten ohne PH

Abkürzungen: BNP: natriuretisches Peptid Typ B; CHD: angeborene Herzerkrankung; CI: Herzindex; DM: Durchmesser; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAP/mSAP: Quotient aus mPAP und mSAP; mSAP: mittlerer systemischer arterieller Druck; OCT: Optische Kohärenztomographie; PAH: pulmonale Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal-arterielle Hypertonie; PVRI: pulmonal-arterieller Widerstand; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; WT: Wanddicke; WT/DM: Quotient aus WT und DM.

Tabelle in Anlehnung an Jorge et al. 2016 (56). Ergebnisse aus Hou et al. 2010 (48), Dai et al. 2014 (63), Dai et al. 2014 (62), Jiang et al. 2016 (43), Homma et al. 2018 (64) und McGovern et al. 2019 (79).

Obwohl die beschriebenen Einflussgrößen teilweise für Unterschiede der OCT-Ergebnisse der einzelnen Autoren verantwortlich gemacht werden können, so lässt sich keine Einflussgröße identifizieren, die die im Gegensatz zu unseren Ergebnissen von anderen Autoren höher geschätzte WT ausreichend erklärt. Bei genauer Betrachtung anderer Studien fällt auf, dass bei einer im Vergleich zu unseren Ergebnissen sehr starken Erhöhung der WT für Patienten mit PH auch die WT für Patienten ohne PH sehr stark erhöht war (63). Bei einer weniger starken Erhöhung der WT der Patienten mit PH, wick auch die WT der Patienten ohne PH weniger stark von unseren Ergebnissen ab (43, 48, 64). Dies deutet darauf hin, dass - nach Ausschluss anderer Einflussgrößen (DM, Patientenalter, Diagnosekriterien und Hämodynamik) - auch eine abweichende Ausmessmethodik der OCT-Aufnahmen der Untersucher in den einzelnen Studien als Einflussfaktor der unterschiedlichen Ergebnisse in Betracht gezogen werden kann.

5.1.1.5 Einschätzung der diagnostischen Relevanz der OCT für Patienten mit PH

Trotz der abweichenden Ergebnisse der einzelnen Studien in ihren absoluten Werten ließ sich bei anderen Autoren, wie auch bei uns, im Gruppenvergleich stets ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit PH und den Patienten ohne PH in ihrer WT feststellen (43, 63, 64). Dies bestätigt, dass sich in der OCT Unterschiede der pulmonal-arteriellen Gefäßwand von Patienten mit PH und Patienten ohne PH verlässlich darstellen lassen. Allerdings weiß man, dass Veränderungen wie die Mediahypertrophie von elastischen und muskulären pulmonalen Arterien zwar im Rahmen aller Formen der PH auftreten, diese Veränderungen aber auch bei anderen Erkrankungen (Atemwegserkrankungen und Bindegewebserkrankungen) ohne erhöhtem pulmonal-arteriellen Druck zu finden und somit nicht spezifisch für die PH sind (36). Im Jahre 2016 beschrieben Jiang et al. erstmals, dass der OCT-Parameter WT zur Diagnosestellung der PAH geeignet ist (43). Sie zeigten, dass Patienten, deren WT einen bestimmten Wert („Cut-Off-Wert“) überschritt, in 91 % der Fälle eine PAH aufwiesen. Er sprach von einem positiven prädiktiven Wert von 91 % bei einem Cut-Off-Wert der WT von 0,176 mm (43). Obwohl auch dies auf das Potenzial der OCT als ergänzenden diagnostischen Parameter bei Patienten mit PH hindeutet, so müssen die von den Autoren in ihren absoluten Werten voneinander abweichenden Ergebnisse der WT für Patienten mit PH und Patienten ohne PH (vgl. Abschnitt 5.1.1) an eine derzeit noch nicht ausreichend standardisierte Messmethodik der OCT-Aufnahmen denken lassen.

Dies erschwert die Anwendung eines Cut-Off-Werts der mittels OCT gemessenen WT zur Diagnosestellung bei Patienten mit PH.

5.1.2 Welche Korrelationen der OCT-Daten mit weiteren Patientendaten (hämodynamische Daten und etablierte Risikofaktoren) konnten bereits gezeigt werden und wie lässt sich die prognostische Relevanz der OCT für Patienten mit PH einschätzen?

Erstmals zeigten Dai et al. im Jahre 2014 bei 124 untersuchten Patienten signifikante Korrelationen zwischen den OCT-Parametern (WT und WT/DM) und den hämodynamischen Daten (mPAP und PVR) (63). Weitere signifikante Korrelationen ließen sich zwischen dem Quotienten WT/DM und dem CI, dem BNP im Plasma, der Harnsäure im Serum und dem 6-Minuten-Gehtest feststellen (63). Ebenso bestätigten sie im selben Jahr, dass hämodynamische Veränderungen eines Patienten mit PH auch in der OCT der Pulmonalarterien sichtbar sind (62). Signifikante Korrelationen der WT mit dem mPAP, dem sPAP und dem PVR wurden auch von Jiang et al. im Jahre 2016 festgestellt (43). Im Jahre 2018 bestätigten Homma et al. bei pädiatrischen Patienten mit PH, dass die pulmonal-arterielle Gefäßwand entsprechend ihrer Hämodynamik verändert ist und zeigten, dass die WT von Gefäßen mit einem DM zwischen 1 mm und 4 mm signifikant mit den hämodynamischen Parametern mPAP, sPAP und PVRI korreliert (64).

Die in unserer Studie festgestellten Korrelationen der OCT-Parameter WT und WT/DM mit den hämodynamischen Parametern mPAP und sPAP, der WT mit dem hämodynamischen Parameter PVR und den OCT-Parametern WT und WT/DM mit den zur Risikoerfassung bei Patienten mit PH etablierten Parametern mPAP/mSAP und PVRI lassen sich gut in die Ergebnisse anderer Autoren einordnen (43, 63, 64). Obwohl von Dai et al. auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen WT/DM und dem CI, dem BNP im Plasma, der Harnsäure im Serum und dem 6-Minuten-Gehtest beschrieben wurde (63), konnte von uns keine signifikante Korrelation zwischen den OCT-Parametern WT und WT/DM und den weiteren zur Risikoerfassung bei Patienten mit PH verwendeten Parametern CI und NT-pro-BNP gezeigt werden.

In der Literatur finden sich auch andere OCT-Parameter, die das Verhältnis der Gefäßwandfläche zur gesamten Gefäßfläche repräsentieren und deren Korrelation mit der Hämodynamik und weiteren Risikofaktoren untersucht wurde. Während Jiang et al. für den von ihnen untersuchten Quotienten aus Gefäßwandfläche und luminaler Gefäß-

fläche (Intimathickness/Lumen diameter) keine signifikante Korrelationen mit den hämodynamischen Parametern feststellen konnten (43), war der Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus der Fläche der Gefäßwand und der Gesamtfläche des Gefäßes (Wall-Area-Ratio) und den Parametern mPAP, PVRI, CI, Plasma BNP, Serum Harnsäure und 6-Minuten-Gehtest laut Dai et al. signifikant (63).

5.1.2.1 *Einschätzung der prognostischen Relevanz der OCT für Patienten mit PH*

Klinische Parameter wie der Quotient mPAP/mSAP, der PVRI, der CI, das BNP im Serum, die TAPSE und der mRAP sind entsprechend den aktuellen Empfehlungen der 6. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza 2018 zur Risikoerfassung von pädiatrischen Patienten mit PH etabliert (4). Es wurde allerdings auch von einer unzureichenden Validierung dieser Risikoparameter im Kindesalter berichtet (12).

Die von uns gezeigten Korrelationen der OCT-Daten WT und WT/DM mit den Risikofaktoren mPAP/mSAP und PVRI machen naheliegend, dass das Fortschreiten der PH und das damit verbundene Risiko der Krankheitsprogression auch mittels OCT bewertet werden kann. Allerdings wurden von uns auch Zusammenhänge zwischen den OCT-Parametern WT und WT/DM und weiteren Risikofaktoren wie dem CI, dem NT-pro-BNP im Serum, der TAPSE und dem mRAP untersucht. Obwohl auch diese Parameter zur Risikoerfassung etabliert sind (4), zeigte sich dabei kein signifikanter Zusammenhang. Insbesondere die aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der vorliegenden Studie geringen Anzahl der Patienten mit PH von $n = 13$ und das retrospektive Studiendesign mit seinem Einfluss auf die Vollständigkeit der Daten sind an dieser Stelle zu erwähnen. Möglicherweise wären signifikante Zusammenhänge in einem größeren Patientenkollektiv mit prospektivem Studiendesign nachzuweisen.

Obwohl, wie auch in unserer Studie, in all den uns bekannten Studien zur Korrelation der OCT-Parameter mit der Hämodynamik und weiteren Risikofaktoren bei Patienten mit PH signifikante Ergebnisse für mindestens einen von der Studie ermittelten OCT-Parameter gezeigt wurden (43, 63, 64), bedarf es für die Etablierung der OCT in die klinische Routine zur Risikoerfassung bei Patienten mit PH aktuell noch weiterer Studien mit robusten Ergebnissen (56). Nur durch prospektive Studien mit einer studienübergreifend standardisierten Ausmessung der OCT-Aufnahmen kann die prognostische Bedeutung der OCT bei Patienten mit PH verlässlich eingeschätzt werden.

5.2 Sind die mit OCT festgestellten Angaben über die WT der Pulmonalarterien reproduzierbar?

Die in unserer Studie ermittelte Differenz der beiden Ausmessungen der OCT-Aufnahmen (Messung 1: nicht verblindet hinsichtlich der Diagnose, Messung 2: verblindet hinsichtlich der Diagnose) lag im Mittel bei nur - 0,0004 mm. Das 95 %-Konfidenzintervall ($M \pm 2 \times SD = - 0,0004 \pm 2 \times 0,0177$ mm) war mit 0,035 (obere Grenze) und - 0,036 (untere Grenze) begrenzt. Homma et al. berichteten von einer zirka 10-fach höheren mittleren Abweichung der Ergebnisse, allerdings mit vergleichbarem 95 %-Konfidenzintervall (64). Der von uns ermittelte ICC lag mit 0,953 (95 %-Konfidenzintervall: 0,893 – 0,980) im hohen Bereich. Andere Autoren berichteten von etwas geringeren Werten (64).

Sowohl die Bland-Altman-Analyse als auch der ICC dieser Studie lassen auf eine gute Reproduzierbarkeit und somit auf eine geringe Intraobserver-Variabilität der Ausmessung der OCT-Aufnahmen schließen. Auffällig ist, dass die von uns ermittelte mittlere Abweichung von Messung 1 und Messung 2 ausgesprochen gering war. Während das zeitliche Intervall zwischen den beiden Messungen in unserer Studie nur mindestens eine Woche betrug, so lag dieses bei Homma et al. bei acht Wochen (64). Ein Einfluss des von uns gewählten, verhältnismäßig geringen zeitlichen Abstands der beiden Ausmessungen auf die vorliegenden Ergebnisse ist somit wahrscheinlich und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

5.3 Sind die mit OCT festgestellten Angaben über die WT der Pulmonalarterien valide?

5.3.1 Vergleich der OCT mit der Histologie in vivo

Da der direkte 1:1 Vergleich von OCT-Aufnahmen mit dem Goldstandard „Histologie“ bis dato nur ex vivo gezeigt wurde (41, 60, 61), kann die Validität der OCT-Aufnahmen in vivo nur durch Vergleich der OCT-Ergebnisse mit allgemeinen histologischen Kenntnissen geprüft werden. Dafür ist es zunächst notwendig, den durch OCT aufgenommenen Gefäßabschnitt richtig in die histologisch unterschiedlichen pulmonal-arteriellen Gefäßabschnitte - elastische und muskuläre Arterien - einzuordnen. Dies kann über den Bezug auf den pulmonal-arteriellen Gefäßbaum oder die Beobachtung des ermittelten pulmonal-arteriellen DM geschehen.

5.3.1.1 Der pulmonal-arterielle Gefäßbaum

Elliott et al. zeigten, dass im axialen Verlauf eines pulmonal-arteriellen Gefäßes - also dem Weg einer Pulmonalarterie von dem Lungenhilus zur peripheren Lungen-Pleura-Grenze - elastische Arterien (43 %), Übergangsarterien (10 %) und muskuläre Arterien (47 %) zu finden sind (83). Dieser Verlauf ist in Abbildung 13 dargestellt. Der genaue Aufbau, insbesondere der elastischen Arterien, soll in Abschnitt 5.4 erläutert werden.

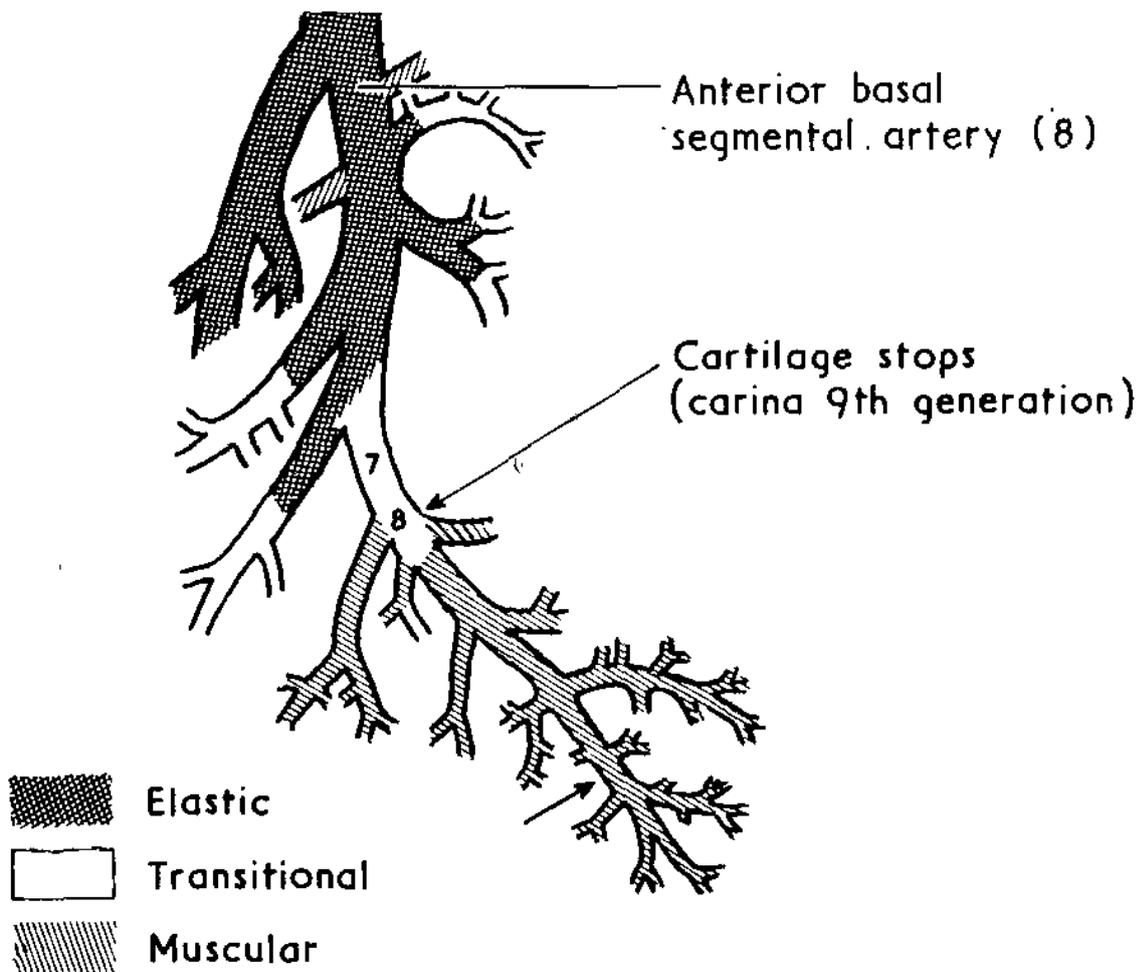


Abbildung 13: Axialer Verlauf eines pulmonal-arteriellen Gefäßes

Abgebildet ist ein post-mortem Arteriogramm einer Pulmonalarterie des rechten Unterlappens. Elastische (elastic (engl.)), Übergangs- (transitional (engl.)) und muskuläre (muscular (engl.)) Arterien sind im Verlauf einer Pulmonalarterie vom Lungenhilus zur peripheren Pleura zu unterscheiden.

Abbildung aus Elliott und Reid 1965 (83).

In der klinischen Praxis ist die Gesamtlänge eines mit OCT untersuchten Gefäßes meistens nicht bekannt und die Einordnung des untersuchten Gefäßes in den

pulmonal-arteriellen Gefäßbaum somit nicht möglich. Es bedarf einer anderen Vorgehensweise, dem untersuchten Gefäßabschnitt das passende histologische Korrelat zuzuordnen: der pulmonal-arterielle DM.

5.3.1.2 Die Einteilung der Pulmonalarterien anhand ihres Durchmessers

Die Autopsien von Brenner von 100 unbelüfteten Lungen ergaben, dass Pulmonalarterien mit einem äußeren DM (inklusive der Gefäßwand ohne Adventitia) von bis zu 1000 µm elastisch und Pulmonalarterien mit einem DM zwischen 100 µm und 1000 µm muskulär sind, wobei die elastischen Bereiche kindlicher Pulmonalarterien den DM von 1000 µm auch unterschreiten (80). Elliott et al. zeigten für belüftete Lungen, dass muskuläre Arterien bereits ab einem äußeren DM von 2000 µm zu finden und diese bis zu 30 µm klein sind (83).

Somit ist anzunehmen, dass der Großteil, der in unserer Studie untersuchten Gefäße mit einem durchschnittlichen DM von $2,917 \pm 0,880$ mm, eher im elastischen Bereich lag. Ebenso gilt dies für einige weitere OCT-Studien der Pulmonalarterien (41, 43, 62, 63). Gelegentlich wurde auch von Gefäßen zwischen 1,0 - 2,0 mm (64) und sogar von kleineren Gefäßen bis zu einem DM von 0,98 mm berichtet (84). Letzteres ist auf die von Hong et al. verwendete TD-OCT zurückzuführen (84), wohingegen moderne, auf FD-OCT basierende OCT-Systeme, einen minimalen DM von nur zirka 1,0 - 2,0 mm erlauben (vgl. Abschnitt 3.6.3).

Im Folgenden sollen die OCT-Ergebnisse mit histologischen Kenntnissen, insbesondere jener der elastischen Pulmonalarterien, verglichen werden.

5.3.1.3 Vergleich des OCT-Parameters WT mit histologischen Kenntnissen elastischer Pulmonalarterien bei Patienten ohne PH

Histologie:

Die Intima der elastischen Pulmonalarterien besteht in gesunden Erwachsenen hauptsächlich aus einer einzelnen Endothelschicht, welche direkt auf der inneren elastischen Lamina anliegt und im Alter zusätzlich eine dünne Bindegewebsschicht aufweist (60, 80). Für die Mediadicke hilumnaher Pulmonalarterien berichtete Brenner von Werten zwischen 0,553 - 1,115 mm mit durchschnittlich 0,73 mm für gesunde Männer und 0,83 mm für Frauen (80). Mackay et al. berichteten im Anschluss von einer WT (Intima

und Media) der hilumnahen Pulmonalarterien von 42 obduzierten Patienten (keine kardiorespiratorische Vorerkrankungen, Alter zwischen zirka 9 und 80 Jahren) von 350 - 620 μm und einer Mediadicke von 280 - 530 μm (82). Bei einem DM der Gefäße von durchschnittlich $2,136 \pm 0,3331$ mm berichteten Li et al. bei 11 untersuchten menschlichen Kadavern von einer WT (Intima und Media) von $0,162 \pm 0,027$ mm (60).

Gegenüberstellung OCT:

Die von uns mittels OCT ermittelte WT von $0,099 \pm 0,012$ mm liegt im ähnlichen Bereich wie von Li et al. (60). Beachtet man, dass größere Arterien auch eine dickere Gefäßwand besitzen (64, 80) und dass in dieser Studie nicht die hilumnahen, sondern die großen pulmonal-arteriellen Äste mit einem DM von $2,827 \pm 0,751$ mm das Ziel der Untersuchungen waren, so liegt die von uns ermittelte WT für Patienten ohne PH zwar deutlich unter der von Mackay et al. und Brenner ermittelten (80, 82), lässt sich aber gut in die genannten histologischen Ergebnisse einordnen. Dies gilt auch für die Ergebnisse der WT anderer Autoren (43, 48, 63, 64).

5.3.1.4 Vergleich des OCT-Parameters WT/DM mit histologischen Kenntnissen elastischer Pulmonalarterien bei Patienten ohne PH

Histologie:

Laut Chazova et al. macht die Intima zirka 1 - 5 % des äußeren DM eines pulmonal-arteriellen Gefäßes zwischen 25 - 1000 μm aus (85). Der prozentuale Anteil der Media in den elastischen Anteilen der Pulmonalarterien beträgt laut Brenner zirka 5 - 15 % (80). Auch Heath und Edwards berichteten, dass die Dicke der Media zirka 10 % des äußeren DM von elastischen Arterien ausmacht (35). Chazova et al. berichteten für Gefäße mit einem DM > 1000 μm ebenso von zirka 5 % für den Mediaanteil am äußeren DM (85). Li et al. berechneten den Quotienten WT/DM bei Patienten ohne PH und berichteten von einem Wert zwischen 7 und 8 % (60).

Gegenüberstellung OCT:

Vergleicht man diese aus histologischen Studien stammenden Erkenntnisse mit unseren Ergebnissen des Quotienten WT/DM bei Patienten ohne PH ($0,04 \pm 0,01$), so muss beachtet werden, dass für die histologischen Studien von Brenner und Chazova anzunehmen ist, dass die doppelte Intima- / Mediadicke, in den OCT-Studien und der Studie von Li et al. jedoch nur die einfache WT zur Berechnung des prozentualen Media-

Anteils am DM verwendet wurde. Zum Vergleich der ermittelten Anteile ist also eine Multiplikation unserer WT und der WT von Li et al. mit dem Faktor 2 notwendig. Daraus ergibt sich bei unseren Werten ein prozentualer Anteil der Media am DM von zirka 8 % und bei Li et al. ein Wert von zirka 14 %. Man erkennt, dass die OCT-Werte sehr gut mit den histologischen übereinstimmen. Dies gilt auch für die OCT-Ergebnisse des Quotienten WT/DM anderer Autoren (43, 63).

5.3.1.5 Vergleich des OCT-Parameters WT mit histologischen Kenntnissen elastischer Pulmonalarterien bei Patienten mit PH

Histologie:

Bei der histologischen Untersuchung des Pulmonalarterienstammes konnte von Heath et al. bei erwachsenen Patienten mit erworbener PH und mit Herzfehlern, die mit einer von Geburt an bestehenden PH assoziiert waren, eine Mediadicke von 1,190 mm ermittelt werden (32). Für Kinder und Jugendliche mit Herzfehlern, die von Geburt an eine PH aufwiesen, lag die ermittelte Mediadicke des Pulmonalarterienstammes bei 0,890 mm (32). Bei Kindern mit primärer PAH zeigten Yamaki und Wagenvoort bei einem DM von 0,1 mm eine Mediadicke pulmonal-arterieller Gefäße von $0,149 \pm 0,029$ mm; bei Erwachsenen lag die ermittelte Mediadicke bei $0,151 \pm 0,067$ mm (37).

Gegenüberstellung OCT:

Bereits für Pulmonalarterien in der Nähe der Bifurkation konnte ein DM von 2,1 mm (rechte Pulmonalarterie) und 2,5 mm (linke Pulmonalarterie) gezeigt werden (38). Die untersuchten Gefäße der Patienten mit PH unserer Studie lagen distal der Bifurkation und hatten einen DM von $3,020 \pm 1,032$ mm. Es ist somit naheliegend, dass der DM des von Heath et al. untersuchten, proximal der Bifurkation gelegenen Pulmonalarterienstammes, somit deutlich über den von uns untersuchten Gefäßen lag. Berücksichtigt man, dass die WT pulmonal-arterieller Gefäße von deren DM beeinflusst wird (47, 64, 80) (vgl. Abschnitt 5.1.1.1), so ist die die von uns ermittelte WT (Intima und Media) von $0,168 \pm 0,061$ mm für Patienten mit PH nicht direkt mit den oben genannten histologischen Ergebnissen vergleichbar. Vergleicht man allerdings die von Heath et al. ermittelten Ergebnisse für Patienten mit und ohne PH (Erwachsene: 1,190 mm vs. 0,600 mm und Kinder: 0,890 mm vs. 0,560 mm) untereinander, so ist die WT der Patienten mit PH im Vergleich zu den Patienten ohne PH in etwa 1,5- bis 2-fach erhöht. Dies ist auch mit unseren Ergebnissen vergleichbar, bei denen die WT der Patienten mit PH

zirka 1,7-fach höher als die der Patienten ohne PH war ($0,168 \pm 0,061$ mm vs. $0,099 \pm 0,012$ mm). Betrachtet man den absoluten Wert der WT, so reiht sich dieser zwischen die Ergebnisse von Heath et al. und Yamaki und Wagenvoort ein (32, 37). Auch der von uns gemessene DM der pulmonal-arteriellen Gefäße von Patienten mit PH liegt zwischen jenen von Heath et al. und Yamaki und Wagenvoort (32, 37). Berücksichtigt man, dass größere Gefäße auch eine größere WT besitzen (47, 64), lässt dies den von uns ermittelten Wert plausibel erscheinen lässt.

5.3.1.6 Vergleich des OCT-Parameters WT/DM mit histologischen Kenntnissen elastischer Pulmonalarterien bei Patienten mit PH

Histologie:

Chazova et al. berichteten bei Patienten mit primärer PH bei Gefäßen mit einem DM > 1000 μm von einem Anteil der Media am externen DM von zirka 15 - 20 % (85). Dieser war dabei im Vergleich zu den Patienten ohne PH zirka 5-fach erhöht. (85)

Gegenüberstellung OCT:

Der Quotient WT/DM lag in unserer Studie für Patienten mit PH bei $0,06 \pm 0,02$. Unter Beachtung der von unserer abweichenden Berechnung der Prozentanteile der WT am DM in histologischen Studien (vgl. Abschnitt 5.3.1.4) ergeben sich daraus Werte von zirka 12 % für Patienten mit PH. Diese Ergebnisse lassen sich in die histologischen Kenntnisse von Chazova et al. gut einordnen (85). Der Quotient WT/DM bei Patienten mit PH war allerdings in unserer Studie nur zirka 1,6-fach erhöht, was unter den Ergebnissen von Chazova et al. liegt (85). Möglicherweise lässt sich dies auf den von uns verwendeten inneren DM zurückzuführen, der sich bei höherer WT verkleinert. Bei Chazova et al. wurde stets der äußere DM verwendet (85), der sich bei höherer WT vergrößert.

5.3.2 Vergleich der OCT mit der Histologie ex vivo

Li et al. zeigten im Jahre 2012 eine exzellente Übereinstimmung der OCT-Ergebnisse mit denen der Histologie in den Pulmonalarterien (60). Sie berichteten von einer durchschnittlichen Abweichung der ermittelten WT zwischen OCT und Histologie von nur 0,002 mm und einem Korrelationskoeffizienten von 0,837 zwischen den beiden Ausmessungen (60). Ebenso sprachen andere Autoren von der OCT als valide Untersuchungsmethode der pulmonal-arteriellen Gefäßwand (41, 61).

Zusammenfassend zeigt der Vergleich unserer, mittels OCT erfassten Ergebnisse der WT und des Quotienten WT/DM für Patienten mit PH und ohne PH mit den histologischen Kenntnissen der Pulmonalarterien bei Patienten mit und ohne PH auf nachvollziehbare Ergebnisse. Dies legt nahe, dass die OCT in den Pulmonalarterien auch tatsächlich das misst, was sie messen soll und spricht für die OCT als valide Messmethodik der pulmonal-arteriellen Gefäßwand.

5.4 *Worauf lässt sich die im OCT oftmals unterschiedlich dargestellte pulmonal-arterielle Gefäßwand zurückführen?*

Im Gegensatz zu den Koronararterien, welche im OCT dreischichtig erscheinen (hell - dunkel - hell) (59), wird die pulmonal-arterielle Gefäßwand laut Li et al. im OCT einschichtig (hell) dargestellt (60). Homma et al. zeigten allerdings in 29 von 80 (36,2 %) mittels OCT untersuchten pulmonal-arteriellen Gefäßen bei Patienten mit CHD-PAH eine dreischichtige Gefäßwand und beschrieben, dass dreischichtige häufig in einschichtige Gefäßabschnitte übergehen (64). Auch Hong et al. bestätigten die Dreischichtigkeit der pulmonal-arteriellen Gefäßwand im OCT (86).

Der Aufbau der pulmonal-arteriellen Gefäße gliedert sich in folgende Schichten: Intima, innere elastische Lamina, Media, äußere elastische Lamina und Adventitia (80, 83). Pulmonal-arterielle Gefäße lassen sich anhand der Media ihrer Gefäßwand in zwei Gruppen einteilen: elastische und muskulärer Arterien (80, 83, 87). Während elastische Arterien in ihrem DM größer als 2000 µm geschätzt wurden, lag der für muskuläre Arterien berichtete DM zwischen 30 und 2000 µm (83). Die Anzahl der elastischen Laminae und der Grad der Muskulosität der Media bestimmen die Gruppenzugehörigkeit (87). Charakteristisch für elastische Arterien des pulmonalen Gefäßbaums ist, dass neben der inneren und äußeren elastischen Lamina, welche auch bei muskulären Arterien zu finden sind, die Media ebenso von elastischen Laminae durchzogen ist (32, 33, 80, 83). Die Anzahl der elastischen Laminae in der Media wurde für kleinere Arterien mit einem äußeren DM von zirka 1 mm deutlich geringer als für größerer Gefäße von 5 - 6 mm geschätzt (3 - 4 elastische Laminae vs. 16 - 20 elastische Laminae) (80).

Gussenhoven et al. äußerten bereits 1989 die Vermutung, dass muskuläre Arterien (Arteria iliaca) stets mehrschichtig und elastische Arterien (Arteria carotis) einschichtig

im IVUS erscheinen (88). Dies sei vor allem auf den unterschiedlichen Gehalt der Media an elastischen Fasern zurückzuführen, die im Falle von elastischen Gefäßen die Media echoreich (und somit hell und nicht abgrenzbar von der inneren und äußeren elastischen Lamina) und im Falle von muskulären Arterien echoarm erscheinen lassen (88). Auch Li et al. beschrieben 2012 genau dieses Verhalten der elastischen Fasern im OCT (60).

Unter genauer Betrachtung der im OCT als einschichtig (60) oder mehrschichtig (86) beschriebenen pulmonal-arteriellen Gefäße fällt auf, dass Gefäße mit einem DM größer als 2 mm als einschichtig (60), Gefäße mit einem kleineren DM als mehrschichtig beschrieben wurden (86). Gemeinsam mit den oben angeführten histologischen Kenntnissen und dem bereits von anderen Autoren wahrgenommenen unterschiedlichen Erscheinungsbild von muskulären und elastischen Arterien in der intravaskulären Bildgebung (88), erscheint es schlüssig, dass sich die unterschiedlichen pulmonal-arteriellen Gefäßabschnitte auch in der OCT widerspiegeln und diese für die voneinander abweichenden Beschreibungen der pulmonal-arteriellen Gefäßwand im OCT verantwortlich gemacht werden können (60, 64, 86). Allerdings ist der Einfluss technischer Vorgehensweisen während der RHKU, wie z.B. die Lokalisation der OCT-Sonde im Gefäß oder der Abstand der OCT-Sonde zur Gefäßwand, auf die Abgrenzbarkeit der Gefäßschichten nicht abschließend geklärt (64). Nur die Untersuchung pulmonal-arterieller Gefäßabschnitte sowohl mittels OCT als auch mittels Histologie kann die Frage, worauf die unterschiedliche Darstellung der pulmonal-arteriellen Gefäße im OCT zurückzuführen ist, abschließend beantworten.

5.5 Weitere Einsatzgebiete der OCT in den Pulmonalarterien - CTEPH

Bei Patienten mit CTEPH wurde sowohl vom Einsatz der OCT im diagnostischen (89) als auch im therapeutischen Bereich (49, 90) berichtet.

Als diagnostischer Goldstandard zur Darstellung pulmonal-arterieller Gefäße gilt die katheterbasierte Angiographie (91). Weitere gängige Untersuchungsmethoden der pulmonal-arteriellen Gefäße bei Patienten mit peripherem pulmonalem Thromboembolismus sind die Echokardiographie, die Ventilations/Perfusions-Szintigraphie und die Ermittlung der D-Dimere (84). Das Potenzial der OCT als diagnostisch wertvolles Untersuchungsverfahren bei Patienten mit CTEPH wurde bereits im Jahre 2010 bestätigt (89). Im Gegensatz zu Patienten mit PAH und jenen mit unauffälliger Hämodynamik

zeigten sich bei den 9 mittels OCT untersuchter Patienten mit CTEPH pathologische Veränderungen in den pulmonal-arteriellen Gefäßen: die Hälfte der Patienten zeigte Gefäßokklusionen, vermutlich durch Thromben, und mehr als die Hälfte wies typische flaps im Gefäßlumen auf (89). Weiters wurde die Fähigkeit der OCT, jene rote und weiße Thromben der peripheren pulmonal-arteriellen Gefäße, welche zuvor mittels Computertomographie-Angiographie nicht erkannt werden konnten, verlässlich darzustellen, bestätigt (84).

Bei Patienten mit CTEPH vom distalen Typ konnten mittels perkutaner transluminaler pulmonaler Angioplastie PTPA therapeutische Erfolge hinsichtlich Hämodynamik und Langzeitprognose erzielt werden (90). Im Jahre 2012 wurde die OCT während einer PTPA an Stelle dem hinsichtlich seiner Auflösung limitierten IVUS erfolgreich zur Detektion von Thromben und zur Ermittlung des für die Ballongröße relevanten Gefäßdurchmessers eingesetzt (49). Ebenso wurde gezeigt, dass die Effektivität der PTPA mittels OCT untersucht werden kann (90).

Die Bedeutung der Angiographie in der Diagnostik bei Patienten mit CTEPH wurde von neuen, nicht-invasiven Verfahren mit der Fähigkeit zur dreidimensionalen Bildaufnahme, wie der Mehrschicht-Computertomographie und der Magnetresonanztomographie, in Frage gestellt (91). Zur besseren Einschätzung der diagnostischen Relevanz der OCT bei Patienten mit CTEPH wäre eine Studie zum Vergleich der invasiven Untersuchungsmethode OCT mit anderen nicht invasiven bildgebenden Verfahren wie der Mehrschicht-Computertomographie und der Magnetresonanztomographie sinnvoll. Die in der Messgenauigkeit des Gefäßinnendurchmessers und in der Detektion von Thromben dem IVUS überlegene OCT (49) steht für die Eignung der OCT zum Einsatz im Rahmen therapeutischer Interventionen wie der PTPA.

6 Limitationen

Da andere Autoren von ähnlichen Ergebnissen der OCT in den Pulmonalarterien berichteten (43, 48, 62-64), reiht sich unsere Arbeit in die Arbeit anderer Autoren gut ein. Trotzdem ergeben sich einige Limitationen, die es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen gibt. Es sei an dieser Stelle vor allem die geringe Fallzahl von nur $n = 28$ zu nennen. Andere Autoren berichteten allerdings von weitaus weniger mittels OCT untersuchter Patienten (48, 61, 62). Ebenso sei das retrospektive Design erwähnt. Eine prospektive Studie mit Folgeuntersuchungen der Patienten mittels OCT wäre wünschenswert.

Auch die OCT-Methode selbst bringt, trotz ihrer zahlreichen Vorteile, Limitationen mit sich. Eine davon ist die geringe Gewebeeindringtiefe von nur 2 - 3 mm, welche die genaue Darstellung von stark verdickten Gefäßwänden einschränkt (58, 84).

Ebenso limitiert der DM der OCT-Sonde von etwa 1 mm die Untersuchung auf pulmonale Gefäße mit entsprechend großem minimalen DM. Dies ist vor allem deswegen relevant, da erste pathologische Veränderungen wie die Intimaproliferation im Rahmen einer PH oftmals zu Beginn nur in den kleinen muskulären Arterien und Arteriolen zu finden sind und sich erst später auf größere Gefäße ausbreiten (35). Trotzdem wurden auch in hilumnahen pulmonal-arteriellen Gefäßen Veränderungen der Mediadicke und des Mediaaufbaus bei Patienten mit PH festgestellt (32) und das Atherom als charakteristische Veränderung der Intima in großen elastischen Arterien beschrieben (35). Die von uns untersuchten pulmonal-arteriellen Gefäße lagen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 2,917 mm peripher und im elastischen und muskulären Bereich (vgl. Abschnitt 5.3.1.2). Sie können somit durchaus als repräsentativ für die im Rahmen einer PH stattfindenden pulmonal-vaskulären Veränderungen angesehen werden.

Eine weitere Einschränkung ist, dass bei ausreichender Qualität der aufgezeichneten OCT-Aufnahme auf Grund der ansonsten zusätzlich notwendigen Untersuchungszeit während der RHKU nur ein Gefäß mittels OCT aufgenommen wird. Allerdings sind die pathognomonischen Veränderungen der Lungengefäße bei Patienten mit PH nicht gleichmäßig in der Lunge aufzufinden, was in Frage stellt, ob die Untersuchung eines einzigen Gefäßes als repräsentativ für den aktuellen Krankheitszustand angesehen werden darf (41).

Ebenso sei erwähnt, obwohl bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens eine OCT-Aufnahme eine für die Auswertung ausreichende Qualität hatte (vgl. Abschnitt 3.7.1), lag der auswertbare Anteil aller OCT-Aufnahmen mit 63 % nur bei etwa zwei Drittel. Dementsprechend hatten 37 von insgesamt 73 OCT-Aufnahmen keine für die Auswertung ausreichende Qualität. Andere Autoren berichteten von einem noch geringeren Anteil (64). Bis heute liegen noch keine, speziell für die intravasculäre OCT der Pulmonalarterien abgestimmten, Untersuchungseinstellungen vor (86) und Empfehlungen für die intravasculäre OCT beziehen sich vor allem auf die koronararteriellen Gefäße (57). Der geringe Anteil an auswertbaren OCT-Aufnahmen unterstreicht die Notwendigkeit eines standardisierten Vorgehens während der OCT-Untersuchung. So könnte ggf. die Qualität der Aufnahmen optimiert und die Untersuchungszeit reduziert werden.

7 Fazit und Ausblick in die Zukunft

OCT als Diagnosekriterium

Die OCT als diagnostisches Instrument im Rahmen der bei der Diagnosestellung der PH als Goldstandard etablierten RHKU (8, 23) könnte, zusätzlich zur Hämodynamik, als derzeit einziges weiteres Diagnosekriterium die anatomische Struktur, in der der Ursprung der PH liegt, optisch darstellen. Eine frühere Diagnosestellung bei bereits veränderten Gefäßstrukturen, aber noch unauffälliger Hämodynamik, würde so einen früheren Therapiebeginn und in Folge auch möglicherweise einen leichteren Krankheitsverlauf bedeuten.

OCT als Prognoseparameter

Im Rahmen der medikamentösen Therapie bei Kindern mit PH werden die Patienten nach entsprechenden Risikoparametern in „Hoch-Risiko“ und „Niedrig-Risiko“ Gruppen eingeteilt und eine regelmäßige Evaluierung des Krankheitsprozesses spielt bei Kindern und Jugendlichen mit PH eine besonders wichtige Rolle (4). Einerseits könnte die OCT als direkt die Gefäßwand erfassender Risikoparameter die bereits bestehenden Kriterien zur Einteilung der Patienten in die beiden Risikogruppen ergänzen, so dass die entsprechende therapeutische Konsequenz auf einem breiteren Fundament fußt. Andererseits könnten bei der im Rahmen des Therapiemonitorings notwendigen RHKU mittels OCT das „Remodelling“ der Gefäßwand direkt erfasst werden und so, zusätzlich zur Hämodynamik, zum besseren Monitoring des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit PH herangezogen werden.

Klinische Bedeutung der OCT

Bereits in der Vergangenheit berichteten mehrere Autoren von der Möglichkeit, die OCT zukünftig zur klinischen Einschätzung der Patienten mit PH heranzuziehen, äußerten aber auch die Notwendigkeit von klinisch-pathologischen prospektiven Studien mit standardisierter Anwendung der OCT (56, 84). Mit Sicherheit sind prospektive Studien mit größeren Fallzahlen und standardisiertem Vorgehen unumgänglich, um die Frage nach dem Stellenwert der pulmonal-arteriellen OCT in der klinischen Betreuung von Patienten mit PH ausreichend zu beantworten und zu klären.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2015;37(1):67-119.
2. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(5):73-84.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25, Supplement D):D42-50.
4. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1801916.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1801913.
6. Hatano S, Strasser T, & World Health Organization. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. Geneva: World Health Organization; 1975.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25, Supplement D):D34-D41.
8. Mebus S, Apitz C, Diller G-P, Hoeper MM, Miera O, Gorenflo M. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter 2015 [Internet]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/023-038.html>. Zugriffsdatum: 20.11.2018.
9. Moreira EM, Gall H, Leening MJG, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PloS one*. 2015;10(6):e0130072.
10. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(4):306-22.
11. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jimenez M, Gavilan Camacho JL, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(12):1421-9.

12. Gorenflo M, Apitz C, Miera O, Stiller B, Schranz D, Berger F, et al. Pulmonale Hypertonie/Pulmonal arterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern sowie Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie im Kindesalter. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014;139:166-70.
13. Hoeper MM, Ghofrani A, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Kardiologie* 2010. 2010;4(3):189-207.
14. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379(9815):537-46.
15. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):117-26.
16. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands. *Circulation*. 2011;124(16):1755-64.
17. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2007;30(1):104-9.
18. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International journal of cardiology*. 2016;203:612-3.
19. Fraise A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnes P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Archives of cardiovascular diseases*. 2010;103(2):66-74.
20. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(17):1401-6.
21. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
22. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63(Suppl 2):ii1.
23. Schulze-Neick I, Breuer J, Kreuder J, Sieverding L. Pulmonale Hypertonie (PH)¹ (S2). In: Schmaltz AA, Hrsg. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie*. München: Urban und Fischer in Elsevier; 2007:17-23.
24. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012;125(1):113-22.

25. Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, Richmond ME, Kerstein D, Krishnan U, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34(3):376-80.
26. Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez-Rodriguez S, Ulrich S, Haas NA, et al. The Creation of an Interatrial Right-To-Left Shunt in Patients with Severe, Irreversible Pulmonary Hypertension: Rationale, Devices, Outcomes. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(5):31.
27. Baruteau AE, Serraf A, Levy M, Petit J, Bonnet D, Jais X, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(3):817-24.
28. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*. 1991;115(5):343-9.
29. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1616-26.
30. van Loon RLE, Roofthoof MT, Delhaas T, van Osch-Gevers M, ten Harkel AD, Strengers JL, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *The American journal of cardiology*. 2010;106(1):117-24.
31. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheral vascular structure. *The American journal of cardiology*. 1983;52(5):578-83.
32. Heath D, Wood EH, Dushane JW, Edwards JE. The structure of the pulmonary trunk at different ages and in cases of pulmonary hypertension and pulmonary stenosis. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1959;77(2):443-56.
33. Civin WH, Edwards JE. The postnatal structural changes in the intrapulmonary arteries and arterioles. *AMA archives of pathology*. 1951;51(2):192-200.
34. Lau EMT, Iyer N, Ilsar R, Bailey BP, Adams MR, Celermajer DS. Abnormal pulmonary artery stiffness in pulmonary arterial hypertension: in vivo study with intravascular ultrasound. *PloS one*. 2012;7(3):e33331-e.
35. Heath D, Edwards JE. The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):533- 47.
36. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12, Supplement):S25-S32.
37. Yamaki S, Wagenvoort CA. Comparison of primary plexogenic arteriopathy in adults and children. A morphometric study in 40 patients. *British heart journal*. 1985;54(4):428-34.

38. Prapa M, McCarthy KP, Dimopoulos K, Sheppard MN, Krexi D, Swan L, et al. Histopathology of the great vessels in patients with pulmonary arterial hypertension in association with congenital heart disease: large pulmonary arteries matter too. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2248-54.
39. Freis ED. Hypertension and atherosclerosis. *The American Journal of Medicine*. 1969;46(5):735-40.
40. Borges AC, Wensel R, Opitz C, Bauer U, Baumann G, Kleber FX. Relationship between haemodynamics and morphology in pulmonary hypertension. A quantitative intravascular ultrasound study. *European heart journal*. 1997;18(12):1988-94.
41. Brunner NW, Zamanian RT, Ikeno F, Mitsutake Y, Connolly AJ, Shuffle E, et al. Optical Coherence Tomography of Pulmonary Arterial Walls in Humans and Pigs (*Sus scrofa domestica*). *Comparative medicine*. 2015;65(3):217-24.
42. Breithecker A. Die Ballon-Okklusionsangiographie der Pulmonalarterien bei chronischer pulmonaler Hypertonie [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2004.
43. Jiang X, Peng FH, Liu QQ, Zhao QH, He J, Jiang R, et al. Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature. *International journal of cardiology*. 2016;222:494-8.
44. Rodes-Cabau J, Domingo E, Roman A, Majo J, Lara B, Padilla F, et al. Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(3):311-5.
45. Li J, Lee A, Cheng Y. A GPS map for pulmonary hypertension: a review of imaging modalities. *Current hypertension reports*. 2013;15(6):650-8.
46. Ricou F, Nicod PH, Moser KM, Peterson KL. Catheter-based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 1991;67(8):749-52.
47. Stahr P, Rupprecht HJ, Voigtlander T, Otto M, Rudigier K, Erbel R, et al. Comparison of normal and diseased pulmonary artery morphology by intravascular ultrasound and histological examination. *International journal of cardiac imaging*. 1999;15(3):221-31.
48. Hou J, Qi H, Zhang M, Meng L, Han Z, Yu B, et al. Pulmonary vascular changes in pulmonary hypertension: optical coherence tomography findings. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):344-5.
49. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, et al. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(4):1081-3.

50. Drexler W, Fujimoto JG. Introduction to Optical Coherence Tomography. In: Drexler W, Fujimoto JG, Hrsg. Optical Coherence Tomography: Technology and Applications. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008:1-40.
51. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography - principles and applications. Reports on Progress in Physics. 2003;66(2):239-303.
52. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. Science. 1991;254(5035):1178-81.
53. Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G. OCT verstehen – Teil 1: Physikalische Grundlagen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2017;234:131-43.
54. Drexler W, Fujimoto JG. Preface. In: Drexler W, Fujimoto JG, Hrsg. Optical Coherence Tomography: Technology and Applications. Heidelberg, Berlin: Springer; 2008:V-VII.
55. Fujimoto JG. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. Nature medicine. 1995;1(9):970-2.
56. Jorge E, Baptista R, Calisto Jo, Faria H, Monteiro P, Pan M, et al. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. Journal of cardiology. 2016;67(1):6-14.
57. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(12):1058-72.
58. Su MI, Chen CY, Yeh HI, Wang KT. Concise Review of Optical Coherence Tomography in Clinical Practice. Acta Cardiologica Sinica. 2016;32(4):381-6.
59. Ulrich SM, Lehner A, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, et al. Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. International journal of cardiology. 2017;228:205-8.
60. Li N, Zhang S, Hou J, Jang IK, Yu B. Assessment of pulmonary artery morphology by optical coherence tomography. Heart, lung & circulation. 2012;21(12):778-81.
61. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Montero MA, Arredondo C, Vazquez M, et al. In Vivo Assessment of Pulmonary Arterial Wall Fibrosis by Intravascular Optical Coherence Tomography in Pulmonary Arterial Hypertension: A New Prognostic Marker of Adverse Clinical Follow-Up. The open respiratory medicine journal. 2013;7:26-32.

62. Dai Z, Sugimura K, Fukumoto Y, Tatebe S, Miura Y, Nochioka K, et al. Visualization of complete regression of pulmonary arterial remodeling on optical coherence tomography in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(11):2771-3.
63. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, et al. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2014;7(8):843-5.
64. Homma Y, Hayabuchi Y, Ono A, Kagami S. Pulmonary Artery Wall Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography Correlates With Pulmonary Hemodynamics in Children With Congenital Heart Disease. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(9):2350-7.
65. Medis medical imaging systems bv. QIvus (Version 3.0) [Computer Software],. Leiden, Netherlands.
66. Jenderka K-V, Delorme S. Diagnostischer Ultraschall. In: Schlegel W, Karger KP, Jäkel O, Jenderka K-V, Delorme S, Hrsg. *Medizinische Physik: Grundlagen-Bildgebung-Therapie-Technik*. Berlin: Springer Spektrum; 2018:285-305.
67. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European Heart Journal* 2010;31(4):401-15.
68. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature biotechnology*. 2003;21(11):1361-7.
69. Chapeleau X, Leduc D, Lupi C, Gaillard V, Boisrobert C. Low Coherence Interferometry. In: Fornel Fd, Favennec PN, Hrsg. *Measurements using Optic and RF Waves*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley&Sons, Inc.; 2017:81-112.
70. Tiziani H. Optische Interferometrie. In: Bille J, Schlegel W, Hrsg. *Medizinische Physik 3: Medizinische Laserphysik*. Heidelberg, Berlin: Springer; 2005:257-77.
71. Swanson EA, Huang D, Hee MR, Fujimoto JG, Lin CP, Puliavito CA. High-speed optical coherence domain reflectometry. *Optics letters*. 1992;17(2):151-3.
72. Bouma BE, Tearney GJ, Vakoc BJ, Yun SH. Optical Frequency Domain Imaging. In: Drexler W, Fujimoto JG, Hrsg. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*. Heidelberg, Berlin: Springer; 2008:209-36.
73. Fercher AF, Hitzinger CK, Kamp G, El-Zaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics communications*. 1995;117:43-8.
74. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Optics letters*. 1997;22(5):340-2.

75. Leitgeb RA, Unterhuber A, Hermann B, Bajraszewski T, Le T, Stingl A, et al. Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Optics express*. 2004;12(10):2156-65.
76. Schulz-Wackerbarth CN. Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und hinteren Augenabschnittes [Dissertation]. Lübeck: Universität zu Lübeck; 2011.
77. Leitgeb RA, Hitzinger CK, Fercher AF. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Optics express*: 2003;11:889-94.
78. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows (Version 26.0) [Computer Software],. Armonk, New York, 2019.
79. McGovern E, Voss C, Brunner NW, Duncombe S, Harris KC, Hosking MH. Pulmonary artery wall thickness in children with Fontan physiology: an optical coherence tomography case control study. *Cardiology in the young*. 2019;29(4):524-7.
80. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation: Part I. *Archives of Internal Medicine*. 1935;56(2):211-37.
81. Ridderbos FJ, Wolff D, Timmer A, van Melle JP, Ebels T, Dickinson MG, et al. Adverse pulmonary vascular remodeling in the Fontan circulation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34(3):404-13.
82. Mackay EH, Banks J, Sykes B, Lee G. Structural basis for the changing physical properties of human pulmonary vessels with age. *Thorax*. 1978;33(3):335-44.
83. Elliott FM, Reid L. Some new facts about the pulmonary artery and its branching pattern. *Clinical radiology*. 1965;16(3):193-8.
84. Hong C, Wang W, Zhong NS, Zeng GQ, Wu H. Using optical coherence tomography to detect peripheral pulmonary thrombi. *Chinese medical journal*. 2012;125(17):3171-4.
85. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkov Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *American journal of pathology*. 1995;146(2):389-97.
86. Hong C, Zhong NS, Liu CL, Zhang NF, Li SY, Wang W. Optical coherence tomography in imaging of peripheral pulmonary arteries. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):1937-44.
87. Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(1):675-709.
88. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Fritman P, van Egmond FC, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(4):947-52.

-
89. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, Satoh K, et al. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(8):1742-4.
90. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(2):485-8.
91. Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13 Suppl 3:S222-39.

9 DANKSAGUNG

Von Herzen danke ich allen, die mich im Rahmen dieser Arbeit unterstützt und mich auf diesem Wege begleitet haben. Insbesondere bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Prof. Dr. med. Ingram Schulze-Neick für die vielen Stunden der gemeinsamen Arbeit, die stets sehr lehrreich waren. Für seine Unterstützung auf meinem Weg als angehende Ärztin, seine Begeisterungsfähigkeit für neue Ideen und besonders auch dafür, dass ich ihn als Mentor kennen und schätzen lernen durfte.

Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Haas, der mir mit seiner professionellen, sachlichen, strukturierten und menschlichen Art zu jeder Zeit die notwendigen Rahmenbedingungen für die Umsetzung meines Projekts gegeben hat und von dem ich sehr viel lernen durfte.

Herrn Dr. med. Joseph Pattathu für die Mitbetreuung meiner Doktorarbeit. Insbesondere für seine vertrauensvolle, ruhige und optimistische Art, die mir immer wieder Kraft gegeben hat, mein Projekt Schritt für Schritt zu vervollständigen, danke ich ihm von Herzen.

Frau Leonie Arnold für die ausgezeichnete und stets geduldige statistische Beratung, ihre Zuverlässigkeit und die gute Zusammenarbeit.

Frau PD Dr. med. Anja Tengler für Ihre verlässliche Unterstützung, insbesondere zu Beginn meines Projekts.

Der gesamten Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum der Universität München, vor allem Frau Dr. med. Sarah Ulrich, Herrn PD Dr. med. André Jakob und Frau Elke Schmucker für die gute Arbeitsatmosphäre und ihre Hilfsbereitschaft.

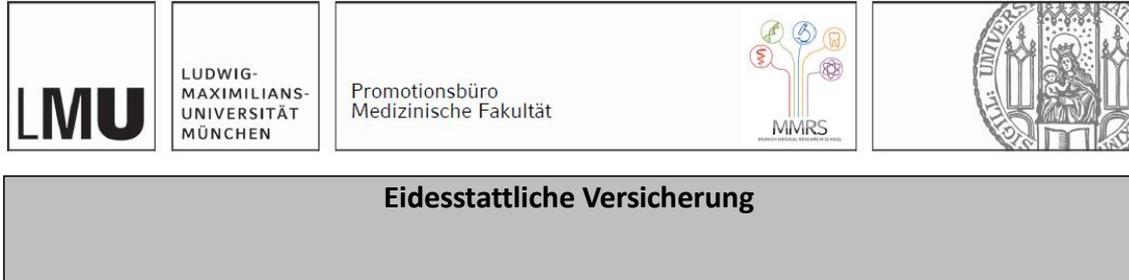
Frau Dipl. Phys. Kirsi Manz des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie für die, insbesondere zu Beginn meines Projekts, stets kompetente und freundliche statistische Beratung.

Meinem Papa Lambert. Insbesondere für all das, was ich von ihm auf meinem Lebensweg lernen durfte. Meinem großen Bruder Jürgen und meinen drei kleinen Brüdern Matthias, Florian und Maximilian für all die gemeinsamen, liebevollen Momente und dass ihr mein Leben bereichert.

Julia Sticken und Julia Schmitt für Ihre Freundschaft.

10 EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG

Die eigenhändig unterschriebene eidesstattliche Versicherung wird in die gebundene Ausgabe der Dissertation eingebunden.



Zeiger Emilie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einschätzung der diagnostischen und prognostischen Relevanz der intravaskulären optischen Kohärenztomographie der Pulmonalarterien für Patienten mit pulmonaler Hypertonie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Steyr, 16.11.2022

Emilie Zeiger

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

11 PUBLIKATIONSLISTE

Kongressbeitrag:

Zeiger E., Lehner A., Herrmann M., Walther U., Kley H., Jakob A., Dalla-Pozza R., Haas N.A., Schulze-Neick I.

EVALUATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE PULMONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PULMONARY HYPERTENSION

53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology

Sevilla, 15.-18.05.2019

(Abstract und Posterbeitrag)

Augenblicklich ist diese Arbeit zur Publikation bei einem peer reviewed journal eingereicht.