

Aus der Abteilung für  
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Nikolaus Haas



***Die Bedeutung der TAPSE und TAMV unter definierter Fahrrad-  
ergometrischer Belastung***  
—  
***Vergleich eines Normalkollektivs mit Patienten nach Korrektur  
einer Fallot'schen Tetralogie***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Anna Magdalena Breinfeld  
aus  
München  
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: *Prof. Dr. Nikolaus Haas*

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Hörer  
Prof. Dr. Michael Näbauer  
Prof. Dr. Christoph Schmitz

Mitbetreuung durch den  
promovierten  
Mitarbeiter: Dr. Marcus Fischer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2023

# Widmung

Für meine Eltern und meine Großeltern.

## Zusammenfassung

Angeborene Herzfehler sind häufig und haben heute meist eine gute Prognose, so auch die Fallot'sche Tetralogie. Trotzdem können auch nach erfolgter Korrektur später, zum Beispiel im Erwachsenenalter, Probleme auftreten, welche zu einer notwendigen erneuten Intervention führen. Bei der Fallot'schen Tetralogie ist in erster Linie der rechte Ventrikel der limitierende Faktor, der für die Langzeitprognose von Bedeutung ist. Für die Evaluation der rechtsventrikulären Funktion ist bisher kein einzelner Parameter beschrieben, der diese ausreichend erfasst. Ein wichtiges Werkzeug zur Diagnostik ist die Echokardiographie, hier wird unter anderem die ‚Tricuspid annular plane systolic excursion‘ (TAPSE), die die longitudinale Bewegung des Trikuspidalklappenrings als Maß für die Funktion des rechten Ventrikels beschreibt, verwendet. Belastungsuntersuchungen werden in der Kinderkardiologie standardmäßig zur Evaluation der Funktion des Kreislaufsystems angewandt. Hier sind neben der Fahrradergometrie auch die Spiroergometrie oder der 6-Minuten-Gehtest Standard. Unter kardiopulmonaler Belastung zum Beispiel auf dem Halbliegefahrrad kann mittels der TAPSE die rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve (RVCR) bestimmt werden, falls Messungen in Ruhe nicht ausreichen.

Eine der Komponenten der Fallot'schen Tetralogie ist die Pulmonalstenose, die in der Regel im ersten Lebensjahr anatomisch korrigiert wird. Hier kann es bei der Korrektur des Herzfehlers im Langzeitverlauf jedoch zur Restenose oder Pulmonalklappeninsuffizienz kommen, was dann später einen Pulmonalklappenersatz notwendig macht. Dieser kann interventionell kathetergesteuert oder chirurgisch mit sehr guten Ergebnissen erfolgen. Der ideale Zeitpunkt für einen Ersatz ist allerdings bisher nicht eindeutig festgelegt, eine Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren und Parameter wird verwendet.

Unserer Theorie nach kann die Aussagekraft der TAPSE erhöht werden, in dem man diese auf die benötigte Zeit zur longitudinalen Kontraktion bezieht. Diesen neuen, TAPSE/Zeit Parameter, haben wir als ‚Tricuspid annular movement velocity‘ (TAMV) bezeichnet. Analog zur RVCR der TAPSE wollten wir außerdem die Veränderung der TAMV unter Belastung untersuchen. Unter der Arbeitshypothese, mit dem Parameter TAMV einen sensitiveren Parameter für die einfache, kostengünstige und den Patienten wenig belastende Überwachung der rechtsventrikulären Funktion zu schaffen, soll mit dieser Pilotstudie und der darauf basierenden Doktorarbeit eine Basis für eine mögliche große prospektive Studie geschaffen werden, die den prognostischen Wert der genannten Parameter untersuchen kann.

## **Methodik**

Im Rahmen einer prospektiven singlecenter-Kohortenstudie planten wir als Pilotstudie eine standardisierte fahrradergometrische Belastungsuntersuchung mit Echokardiographie in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums Großhadern, München ab September 2018 mit 40 Probanden. Die Versuchsgruppe sollte aus 20 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 6 und 30 Jahren mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie und anderen die rechtsventrikuläre Funktion einschränkenden angeborenen Herzfehlern bestehen. Als Vergleichsgruppe dienten 20 gesunde Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Die Auswertung erfolgte pseudonymisiert. Der Ethikantrag wurde am 06.11.2017 bei der Ethikkommission der LMU München gestellt, welche am 27.08.2018 zustimmte.

Zielgrößen waren die Werte der TAPSE und TAMV in beiden Gruppen in Ruhe sowie unter kontrollierter Belastung auf dem Halbliegefahrrad. Weiterhin wurde die TAPSE RVCR sowie die Steigerung der TAMV unter Belastung untersucht. Als Parameter für die Belastbarkeit der Probanden wurden die Anzahl der erreichten Stufen in der Belastungsuntersuchung, die maximale Leistung in Watt, die maximale Leistung bezogen auf das Körpergewicht, die Herzfrequenz in Ruhe sowie unter Belastung und die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest als Nebenzielgrößen festgelegt. Nach dem Ausfüllen eines Fragebogens, einer Voruntersuchung und der Durchführung des 6-Minuten-Gehtests wurde beginnend mit 20 Watt eine maximal 6-stufige Belastungssteigerung bis maximal 120 Watt durchgeführt. Vor dem Erreichen einer neuen Belastungsstufe wurde eine Echokardiographie bestehend aus einem Vierkammerblick und der M-Mode Aufnahme durch den lateralen Trikuspidalklappenring durchgeführt. Daraus wurden die TAPSE und TAMV gemessen und anschließend die TAPSE RVCR und TAMV Steigerung berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 28.

## **Ergebnisse**

Die Rekrutierung und Einschluss von 20 Probanden mit Rechtsherzbelastung bei korrigierter Fallot'scher Tetralogie und anderen angeborenen Herzfehlern (RHB Gruppe/Versuchsgruppe) sowie die Rekrutierung von 20 gesunden Probanden erfolgte von September 2018 bis Januar 2020. Ein gesunder Patient musste während der Untersuchung aus anatomischen Gründen ausgeschlossen werden. Alle Probanden und Erziehungsberechtigten gaben ihre informierte Zustimmung und füllten den Fragebogen aus. Zwischen der Zusammensetzung der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die demographischen Parameter waren auf Grund der geringen Patientenzahl nicht normalverteilt.

Die Werte der TAPSE waren bei der Versuchsgruppe zu jedem Zeitpunkt niedriger als bei der Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen stiegen die Werte der TAPSE unter Belastung an, wobei die maximal erreichten Werte der RHB Gruppe bedeutsam unter den Ruhe Werten der gesunden Vergleichsgruppe lagen. Auch die TAPSE RVCR war in der RHB Gruppe signifikant niedriger.

Die TAMV in Ruhe betrug  $5,58 \pm 1,2$  cm/s in der RHB Gruppe und  $7,55 \pm 1,4$  cm/s in der Gruppe der Gesunden und war damit in der RHB Gruppe signifikant niedriger ( $p < 0.001^*$ ). Unter Belastung erfolgte in beiden Gruppen ein Anstieg auf maximal  $9,08 \pm 2,1$  cm/s in der RHB Gruppe und  $15,32 \pm 3,3$  cm/s in der Gruppe der Gesunden ( $p < 0.001^*$ ). Auch die TAMV Steigerung war in der Versuchsgruppe mit  $3,50 \pm 1,8$  cm/s geringer als mit  $7,77 \pm 2,8$  cm/s in der Vergleichsgruppe ( $p = 0.006^*$ ).

TAPSE und TAMV zeigten eine starke positive Korrelation. Bei gleicher TAPSE war die TAMV in der gesunden Vergleichsgruppe tendenziell höher. Die TAMV korrelierte stärker mit der Herzfrequenz als die TAPSE.

25% der RHB Gruppe erreichten die geplante höchste Stufe der Belastungsuntersuchung, während es in der gesunden Gruppe 52,6% waren. Unterschiede zeigten sich auch in der maximalen Leistung pro Kilogramm Körpergewicht, sowie in der Herzfrequenz unter Maximalbelastung, welche in der RHB Gruppe signifikant niedriger waren. Im 6-Minuten-Gehtest war kein Unterschied festzustellen.

## **Diskussion**

Wir konnten zeigen, dass wir mit der TAMV einen neuen Parameter definiert haben, der sensitiver als die TAPSE, unter Belastung eine Bewertung der rechtsventrikulären Reserve zulässt. Wir sehen daher die TAMV unter Belastung als mögliche sinnvolle Ergänzung zu bestehender Diagnostik, wobei Untersuchungen mit größerer Patientenzahl notwendig sind, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu validieren und weitere Einsatzgebiete zu prüfen.

Trotz inhomogener Zusammensetzung der Gruppen, konnten wir eine reduzierte TAPSE und TAMV in der Belastungsechokardiographie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie und weiteren angeborenen Herzfehlern zeigen und andere Untersuchungen bestätigen. Wir zeigten, dass die Erhebung der TAMV machbar ist, und beschrieben Werte für beide Gruppen auf unterschiedlichen Belastungsstufen. Der größte Unterschied zwischen TAPSE und TAMV war neben den absoluten Werten die TAPSE RVCR im Vergleich zur TAMV Steigerung in Bezug auf die jeweiligen Ruhewerte. Dies bestätigt den Vorteil der TAMV in der Belastungsuntersuchung gegenüber der TAPSE. Auch die Korrelation mit der Herzfrequenz war für die

TAMV stärker ausgeprägt, was für einen besseren Zusammenhang mit der kardialen Anpassungsfähigkeit spricht. Normwerte und verlässliche Cut-off Werte müssen in großen randomisierten Studien zunächst erhoben werden, sowie mit weiteren bestehenden Parametern verglichen werden.

Die größte Limitation der Studie war die geringe Stichprobenanzahl, dies ist jedoch im Rahmen einer Pilotstudie üblich.

### **Schlussfolgerung**

Die erzielten Ergebnisse dieser prospektiven Kohortenstudie lassen vermuten, dass sich bei unserm Kollektiv durch die TAMV unter Belastung eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion besser demaskieren lässt als durch die alleinige Bestimmung der TAPSE unter Belastung. Große randomisierte Kohortenstudien zur Evaluation von Normwerten und Überprüfung der Ergebnisse dieser Doktorarbeit sind wünschenswert. Spannend wäre es, die hier gewonnen Erkenntnisse in einer größeren Studie mit cMRT Untersuchungen zu vergleichen, sowie die TAMV nach erfolgtem Pulmonalklappenersatz zu untersuchen. Gegebenenfalls können so Grenzwerte für verschiedene Patientengruppen erarbeitet werden, um dem idealen Zeitpunkt für einen Pulmonalklappenersatz bei Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie und anderen das rechte Herz betreffenden angeborenen Herzfehlern, näherzukommen.

## Summary

Congenital heart defects (CHD) are common and known to have a good prognosis. This also includes tetralogy of Fallot. Nevertheless, problems can occur after correction also at older ages, making a re-intervention necessary in many CHD. The main limiting part for longterm outcome of tetralogy of Fallot is the right ventricle, and its function is important for longtime prognosis. For evaluation of the right ventricular function, no sufficient stand-alone parameter is available yet. Echocardiography is one of the most important diagnostic tools in these patients. With 'tricuspid annular plane systolic excursion' (TAPSE) it is along others possible to assess the right ventricular function through measuring the longitudinal movement of the tricuspid valve annulus. In addition, exercise testing is used for routine assessment of cardiovascular function. Some of the available tools are bicycle stress testing, spirometry, and 6-minute-walking-test. If assessment in resting mode is not sufficient, stress testing for example on the semi-supine bicycle offers the possibility of measuring the right ventricular contractility reserve (RVCR) via TAPSE. It is generally agreed, that TAPSE adequately reflects right ventricular function.

One component of tetralogy of Fallot is pulmonary stenosis, being usually addressed during anatomical repair in the first year of life. On the long run re-stenosis or pulmonary valve insufficiency can occur, making a pulmonary valve replacement necessary. This is either done by transcatheter approach or surgically with good results. Perfect timing for valve replacement is not defined yet, making it necessary to combine different diagnostic tools and parameters.

Our thesis is to improve the value of TAPSE for the assessment of right ventricular function by measuring it based on the time needed for longitudinal contraction. We called this TAPSE/time 'Tricuspid annular movement velocity' (TAMV). As an analogy to RVCR measured by TAPSE we assessed the measurement of the change of TAMV during exercise testing. We assume, that TAMV is a more sensitive parameter than TAPSE for easy, cost-efficient, and non-invasive monitoring of right ventricular function. This pilot study and research theses is meant to be the basis for a large prospective study evaluating the prognostic value of the parameters mentioned above.

## Methods

In this prospective single-center-cohort-study we designed a pilot study with standardized bicycle-stress-echocardiography in the department for pediatric cardiology and pediatric intensive care of Klinikum Großhadern in Munich. The study was supposed to take place from September 2018 onwards, including 40 children, teenagers, and young adults between 6 and 30 years of age. The testing group included subjects with repaired

tetralogy of Fallot or other congenital heart defects with potentially impaired right ventricular function. The control group contained 20 healthy children, teenagers, and young adults. Analysis was pseudonymized. Application to the ethics committee of the LMU Munich was submitted on 06.11.2017 and approved on 27.08.2018.

Our main goal was to evaluate values of TAPSE and TAMV in both groups while resting and during controlled stress testing on the semi-supine-bicycle. Furthermore, TAPSE RVCR and increase of TAMV were measured under stress testing. After completing a questionnaire, a pre-assessment and the 6-minute-walking-test the exercise testing started with a load of 20 watt. The load was increased up to 6 times to a maximum load of 120 watt. Before every change of load, an echocardiography was performed at each stage. This contained a four-chamber-view and a M-mode view through the lateral tricuspid valve annulus. TAPSE and TAMV were measured and TAPSE RVCR and increase of TAMV calculated. Parameters for stress capacity were number of levels in stress testing, maximum load in watt, maximum capacity in relation to bodyweight, heart rate at rest and under stress testing and 6-minute-walking-test-distance. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics 28.

## **Results**

20 subjects with right ventricular function impairment due to tetralogy of Fallot and other congenital heart diseases were recruited between September 2018 and January 2020 as well as 20 healthy subjects. One healthy subject had to be discharged during the examination due to an anatomical variant. All subjects and their guardians gave informed written consent and completed the questionnaire. There was no significant difference in the composition of the groups. Demographic parameters were not normally distributed due to the small number of subjects in total.

Values of TAPSE were lower at the testing group compared to the control group at any point of measuring. In both groups the values of TAPSE increased under stress testing with maximum values in the testing group below resting values of the control group.

TAMV at rest was  $5,58 \pm 1,2$  cm/s in the testing group and therefore lower compared to  $7,55 \pm 1,4$  cm/s in the control group ( $p < 0.001^*$ ). While stress testing the values in both groups increased to a maximum of  $9,08 \pm 2,1$  cm/s in the testing group and  $15,32 \pm 3,3$  cm/s in the control group ( $p < 0.001^*$ ). Increase of TAMV was  $3,50 \pm 1,8$  cm/s in testing group while  $7,77 \pm 2,8$  cm/s in control group ( $p = 0.006^*$ ).

There was a high positive correlation between TAPSE and TAMV. At same TAPSE values TAMV was higher in the control group. Correlation with the heart rate was higher for TAMV than for TAPSE.

25% of the testing group reached the highest level of the stress testing protocol while 52,6% of the control group did. There was a difference in maximum load per kilogram bodyweight and heart rate under maximum load. Both were significant reduced in the testing group. There was no difference in distance reached at 6-minute-walking-test.

## **Discussion**

We could demonstrate, that TAMV is probably a more sensitive tool than TAPSE for evaluation of right ventricular function especially while stress testing on the semi-supine-bicycle. TAMV might therefore be a practical supplement to existing diagnostic tools. Studies with more participants are necessary for validation of the results of this pilot study.

Despite a heterogenous composition of the groups, we showed a reduced TAPSE and TAMV in bicycle-stress-echocardiography in children, teenagers and young adults with repaired tetralogy of Fallot and other congenital heart defects. We proved the feasibility of the measurement of TAMV and described values for both groups during different levels of stress testing. The main difference between TAPSE and TAMV despite the absolute values was TAPSE RVCR compared to increase of TAMV in relation to the resting values. We see this as a verification of the advantage of TAMV against TAPSE in stress testing. Correlation with heart rate was higher for TAMV meaning a better link with cardio-pulmonary adaption. Normal values and cut-off values must be collected in randomized cohort studies and related with existing parameters.

The biggest limitation of the study was the low count of participants due to the character of the study as a pilot study.

## **Conclusion**

Our results assume a better assessment of right ventricular dysfunction through measuring the TAMV than the TAPSE in stress-echocardiography. Large, randomized cohort studies are needed to define normal values and confirm our findings. In addition, it would be interesting to compare our results with cMRI verification. This may lead to cut-off values for different patient cohorts helping to define the perfect timing of pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot and other congenital heart defects with impaired right ventricular function.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Widmung</b> .....	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>IV</b>
<b>Summary</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XVI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>18</b>
1.1 <i>Der rechte Ventrikel</i> .....	18
1.1.1 Anatomie und Physiologie.....	18
1.1.2 Diagnostik und Funktionsbeurteilung.....	19
1.2 <i>Überblick über die Echokardiographie</i> .....	20
1.3 <i>Die Rechtsventrikuläre Funktion in der Echokardiographie</i> .....	20
1.4 <i>Was versteht man unter der TAPSE?</i> .....	21
1.5 <i>Einsatz der TAPSE</i> .....	25
1.5.1 Erwachsene.....	25
1.5.2 Angeborene Herzfehler.....	25
1.5.3 Pädiatrische Herztransplantation.....	25
1.5.4 Intensivmedizinische Behandlung.....	26
1.5.5 Pulmonale Hypertension.....	26
1.5.6 Lungenembolie.....	26
1.5.7 Myokardinfarkt.....	26
1.5.8 Vergleich der TAPSE mit invasiven Methoden.....	27
1.6 <i>TAPSE unter Belastung und Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve</i> .....	27
1.6.1 Anwendungsbeispiele der Rechtsventrikulären Kontraktilitätsreserve mittels TAPSE (TAPSE RVCR).....	28
1.7 <i>Belastungsuntersuchungen in der Kinderkardiologie</i> .....	28
1.7.1 Spiroergometrie.....	29
1.7.2 Fahrradergometrische Belastungsuntersuchung.....	29
1.7.3 6-Minuten-Gehtest.....	30
1.8 <i>Fallot'sche Tetralogie</i> .....	30
1.8.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie.....	30
1.8.2 Diagnostik und Korrektur.....	30
1.8.3 Langzeitverlauf.....	31
1.8.4 Notwendigkeit einer erneuten Intervention.....	31
1.9 <i>Follow-Up der Rechtsventrikulären Funktion bei Fallot Patienten</i> .....	32
1.9.1 EKG.....	32

1.9.2	Echokardiographie.....	33
1.9.3	Spiroergometrie .....	33
1.9.4	cMRT .....	33
1.9.5	Kardiovaskuläre CT und Herzkatheter.....	34
1.10	<i>Fragestellung dieser Dissertation: TAPSE und TAMV bei Kindern mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie .....</i>	<i>34</i>
<b>2</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>36</b>
2.1	<i>Studiendesign und Rahmen der Studie .....</i>	<i>36</i>
2.2	<i>Teilnehmer .....</i>	<i>36</i>
2.3	<i>Zielgrößen.....</i>	<i>37</i>
2.4	<i>Durchführung .....</i>	<i>38</i>
2.4.1	<i>Voruntersuchung .....</i>	<i>38</i>
2.4.2	<i>6-Minuten-Gehtest .....</i>	<i>38</i>
2.4.3	<i>Belastungsuntersuchung .....</i>	<i>38</i>
2.4.4	<i>Echokardiographische Untersuchung.....</i>	<i>39</i>
2.5	<i>Studiengröße .....</i>	<i>39</i>
2.6	<i>Quantitative Variablen.....</i>	<i>39</i>
2.7	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>40</i>
2.8	<i>Ethikantrag.....</i>	<i>40</i>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
3.1	<i>Teilnehmer .....</i>	<i>41</i>
3.1.1	<i>Rekrutierung .....</i>	<i>41</i>
3.2	<i>Fragebogen.....</i>	<i>42</i>
3.3	<i>Demografie .....</i>	<i>43</i>
3.4	<i>Quantitative Ergebnisse.....</i>	<i>44</i>
3.4.1	<i>Ergebnisse der TAPSE.....</i>	<i>44</i>
3.4.2	<i>Ergebnisse der TAMV.....</i>	<i>46</i>
3.4.3	<i>Korrelation von TAPSE und TAMV .....</i>	<i>48</i>
3.4.4	<i>Korrelation der Zielgrößen mit der Herzfrequenz der Probanden .....</i>	<i>49</i>
3.4.5	<i>Analyse der Belastungsuntersuchung .....</i>	<i>51</i>
3.5	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>53</i>
3.6	<i>Ethikantrag.....</i>	<i>53</i>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1	<i>Kernaussagen.....</i>	<i>54</i>
4.2	<i>Auswahl der Teilnehmer .....</i>	<i>54</i>
4.3	<i>Demografie .....</i>	<i>55</i>
4.4	<i>TAPSE in Ruhe und unter Belastung .....</i>	<i>55</i>
4.4.1	<i>TAPSE in Ruhe.....</i>	<i>55</i>

4.4.2	TAPSE unter Belastung.....	55
4.4.3	Einfluss von Herzfrequenz, Alter und Körperoberfläche auf die TAPSE ..	56
4.5	<i>TAMV in Ruhe und unter Belastung</i> .....	57
4.5.1	Machbarkeit der TAMV .....	57
4.5.2	TAMV in Ruhe .....	57
4.5.3	TAMV unter Belastung.....	57
4.5.4	Einfluss von Herzfrequenz, Alter und Körperoberfläche auf die TAMV ..	58
4.6	<i>Vergleich von TAPSE und TAMV</i> .....	58
4.6.1	Durchführbarkeit und Anwendung .....	58
4.6.2	Vergleich und Bedeutung der erhobenen Werte .....	58
4.7	<i>Belastungsuntersuchung</i> .....	59
4.8	<i>Belastbarkeit der Probanden</i> .....	59
4.8.1	6-Minuten-Gehtest.....	59
4.8.2	Fahrrad Ergometrie.....	60
4.9	<i>Indikationsstellung zur Re-Intervention</i> .....	61
4.10	<i>Vergleich mit anderen Parametern</i> .....	61
4.11	<i>Limitationen</i> .....	63
4.12	<i>Bias</i> .....	63
4.13	<i>Generalisierbarkeit</i> .....	64
4.14	<i>Ausblick in die Zukunft</i> .....	64
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>65</b>
	<b>Anhang 1: Protokoll der Belastungsuntersuchung</b> .....	<b>75</b>
	<b>Anhang 2: Ethikantrag</b> .....	<b>82</b>
	<b>Anhang 3: Abstract zum Kurzvortrag bei der DGPK Jahrestagung 2020 in Wiesbaden</b> .....	<b>84</b>
	<b>Bisherige Publikationen</b> .....	<b>85</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>86</b>
	<b>Lebenslauf</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	<i>Persönliche Angaben</i> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<i>Ausbildung</i> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<i>Berufserfahrung</i> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<i>Sprachen</i> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Affidavit</b> .....	<b>87</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung der TAPSE durch den lateralen Trikuspidalklappenring im Vierkammerblick der Echokardiographie. ....	22
Abbildung 2: Schema zur Messung der TAPSE in der Echokardiographie. ....	23
Abbildung 3: Messung der TAPSE in der M-Mode Echokardiographie bei einer Herzfrequenz von 103 bpm. ....	23
Abbildung 4: Messung der TAPSE und TAMV in Ruhe und unter Belastung in der M-Mode Echokardiographie. ....	40
Abbildung 5: Rekrutierung der Gruppen. RHB: Versuchsgruppe mit Rechtsherzbelastung. ....	42
Abbildung 6: Anstieg der TAPSE unter Belastung in mm. ....	45
Abbildung 7: Anstieg der TAMV unter Belastung in cm/s. ....	47
Abbildung 8: Verteilung der TAPSE und TAMV Werte über alle Belastungsstufen. ....	49
Abbildung 9: Korrelation der TAPSE mit der Herzfrequenz (alle Belastungsstufen). ....	50
Abbildung 10: Korrelation der TAMV mit der Herzfrequenz (alle Belastungsstufen). ....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptdiagnose und führende Pathologie unterteilt nach Gruppen.....	42
Tabelle 2: Ergebnisse des Fragebogens. ....	43
Tabelle 3: Demografie. n: Anzahl, RHB: Gruppe mit Rechtsherzbelastung.....	44
Tabelle 4: Einfluss steigender Belastung auf dem Halbliegefahrrad auf die TAPSE. ....	45
Tabelle 5: Korrelation von Herzfrequenz, Körperoberfläche und Alter mit Werten der TAPSE.....	46
Tabelle 6: Einfluss steigender Belastung auf dem Halbliegefahrrad auf die TAMV.....	47
Tabelle 7: Korrelation von Herzfrequenz, Körperoberfläche und Alter mit Werten der TAMV. ....	48
Tabelle 8: Korrelation von TAPSE und TAMV. ....	48
Tabelle 9: Überblick über die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung.....	51
Tabelle 10: Korrelation der Zielgrößen.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

<b>6-MWT</b>	6-Minuten-Gehtest
<b>AIS</b>	Aortenisthmusstenose
<b>ASD</b>	Atriumseptumdefekt
<b>ASD II</b>	Atriumseptumdefekt vom Sekundum Typ
<b>AVSD</b>	Atrioventrikulärer Septumdefekt
<b>BMI</b>	Bodymassindex
<b>bpm</b>	Herzschläge pro Minute/ beats per minute
<b>BSA</b>	Body surface area/ Körperoberfläche
<b>cMRT</b>	Kardiale Magnetresonanztomographie
<b>CPET</b>	Spiroergometrie
<b>CT Angio</b>	Computertomographische Angiographie
<b>DGPK</b>	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler
<b>Doppler</b>	Doppler-Echokardiographie
<b>DORV</b>	Double outlet right ventricle
<b>Echo</b>	Echokardiographie
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Einsekundenkapazität
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HFmax</b>	Herzfrequenz unter Maximalbelastung
<b>HFpEF</b>	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
<b>HFRuhe</b>	Ruheherzfrequenz
<b>HLH</b>	Hypoplastisches Linksherz
<b>Kg</b>	Kilogramm
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>min</b>	Minute
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>PA</b>	Pulmonalatresie
<b>PAH</b>	Pulmonalarterielle Hypertonie
<b>PCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck
<b>PH</b>	Pulmonale Hypertension
<b>PPVI</b>	Perkutaner Pulmonalklappenersatz
<b>PR</b>	Pulmonalklappen Regurgitation
<b>PS</b>	Pulmonalstenose
<b>PVR</b>	Pulmonalklappenersatz
<b>RHB</b>	Gruppe mit Rechtsherzbelastung

<b>RIMP</b>	Rechtsventrikulärer Performanceindex des Myokards
<b>rTOF</b>	Korrigierte Fallot'sche Tetralogie
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>RV FAC</b>	Rechtsventrikulärer fractional area change
<b>RV Funktion</b>	Rechtsventrikuläre Funktion
<b>RVCR</b>	Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve
<b>RVEF</b>	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>RVOT</b>	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
<b>RVOTO</b>	Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts
<b>S'</b>	Tricuspid annular peak systolic velocity
<b>TAMV</b>	Tricuspid annular movement velocity
<b>TAPSE</b>	Tricuspid annular plane systolic excursion
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TOF</b>	Fallot'sche Tetralogie
<b>TR</b>	Trikuspidalklappenregurgitation
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>UVH</b>	Univentrikuläres Herz
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidabgabe
<b>VE</b>	Atemminutenvolumen
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	Atemminuten/Kohlendioxidabgabe
<b>VO<sub>2</sub> Peak</b>	Maximale Sauerstoffaufnahme
<b>VSD</b>	Ventrikelseptumdefekt
<b>W</b>	Watt
<b>W/kgKG</b>	Watt pro Kilogramm Körpergewicht
<b>Wmax</b>	Maximale Leistung in Watt

# 1 Einleitung

Angeborene Herzfehler sind die häufigste angeborene Fehlbildung des Menschen, über 90% der betroffenen Kinder erreichen jedoch heutzutage das Erwachsenenalter (1). Zwischen 2006 und 2007 betrug die Prävalenz bei Neugeborenen in Deutschland 1,08% (2) in der letzten Dekade wurde jedoch wieder eine steigende Zahl schwerwiegender angeborener Herzfehler registriert (3). Zu den häufigsten Herzfehlern gehören hierbei der Atriumseptumdefekt (ASD), der Ventrikelseptumdefekt (VSD), das Univentrikuläre Herz (UVH) sowie die Fallot'sche Tetralogie (TOF) (3). Trotz guter Behandlungsmöglichkeiten der Kinder können später bis in das Erwachsenenalter hinein Probleme auftreten.

Die Haupttodesursache bei erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist die Herzinsuffizienz beziehungsweise die damit verbundene Arrhythmie mit plötzlichem Herztod (1). Bei Herzfehlern das rechte Herz betreffend, wie der Fallot'schen Tetralogie, liegt dieser häufig eine Volumenüberlastung bei progredienter Pulmonalklappeninsuffizienz zugrunde. Die aktuell bestmögliche Lösung, um dies zu verhindern, ist ein rechtzeitiger Pulmonalklappenersatz, für den der optimale Zeitpunkt bis heute nicht ohne weiteres festzulegen ist.

Aus diesen Überlegungen heraus wird die Notwendigkeit ersichtlich, eine Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels einfach, zuverlässig und rechtzeitig erkennen zu können.

## 1.1 Der rechte Ventrikel

### 1.1.1 Anatomie und Physiologie

Betrachtet man die Anatomie des Herzens, fällt der direkt hinter dem Sternum liegende rechte Ventrikel (RV) durch seine im Vergleich zum ellipsenförmigen linken Ventrikel (LV) geometrisch komplexe Form auf. Auch wenn ersterer dadurch schwer vermessen und beurteilt werden kann, und aus verschiedenen Gründen häufig vernachlässigt wurde, spielt er doch eine entscheidende Rolle bezüglich der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kardiopulmonalen Krankheitsbildern (4) und insbesondere angeborenen Herzfehlern, welche häufig mit Fehlbildungen oder Dysfunktionen des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) einhergehen.

Die Form des RV lässt sich durch eine um den LV gebogene Pyramide beschreiben, bestehend aus Einfluss- und Ausflusstrakt, sowie dem Apex. Der Ausflusstrakt setzt sich anschließend fort in den Truncus pulmonalis. Aufgrund der sich kreuzend angeordneten Muskelfasern, kontrahiert sich der proximale Teil longitudinal, während sich der distale Teil ringförmig zusammenzieht. Für über 80% der Funktion des RV ist allerdings die

longitudinale Kontraktion verantwortlich. Physiologisch muss der bis zu 2/3 kleinere RV zwar das gleiche Blutvolumen pumpen wie der LV, da er mit diesem in Reihe geschaltet ist, die Drücke dagegen sind im RV deutlich geringer als die im LV (4, 5).

Die Hauptaufgabe des RV ist es, Blut aus dem systemischen venösen System in den Pulmonalstamm zu pumpen. Physiologisch muss hier ein großes Volumen gegen niedrigen Druck ausgeworfen werden. Sinusrhythmus und atrioventrikuläre Synchronität sind dabei notwendig für die optimale Funktion des RV. Der RV ist besonders abhängig von der Nachlast, da die Wanddicke und Elastizität niedriger sind als die des LV, aber auch die Vorlast und Kontraktilität tragen entscheidend zur Funktion bei. So führt bereits ein geringer Anstieg des pulmonalen Widerstands zu einer erheblichen Reduktion des rechtsventrikulären Auswurfvolumens. Wird der RV mit zu viel Volumen, beispielsweise auf Grund von einem Atriumseptumdefekt vom Sekundum Typ (ASD II) oder Insuffizienz der Pulmonalklappe mit Regurgitation, wie häufig bei Patienten mit korrigierter Fallot Tetralogie (rTOF) (5), belastet, führt dies zu einer rechtsventrikulären Dilatation; zu hoher Druck dagegen, wie bei der Pulmonalklappenstenose, führt zur rechtsventrikulären Hypertrophie mit endsystolischer Abflachung des Ventrikelseptums (5, 6).

### **1.1.2 Diagnostik und Funktionsbeurteilung**

Bei vielen kardiopulmonalen Erkrankungen, so auch bei angeborenen Herzfehlern, ist eine Beurteilung der rechtsventrikulären Struktur und Funktion sehr wichtig, da häufig Veränderungen im Bereich der Lungenstrombahn bestehen. Dies hat Relevanz, da der RV zwar selbst bei stenotischer Pulmonalklappe seine Funktion lange aufrechterhalten kann, eine langwierige unbehandelte Obstruktion jedoch zum komplexen Syndrom der Rechtsherzinsuffizienz führt, welches sich durch verschiedene klinische Zeichen manifestieren kann. Hierzu zählt die Flüssigkeitsretention mit peripherer Ödembildung, Aszites oder Anasarka, verminderte systolische Reserve und vermindertes Herzzeitvolumen mit Belastungsintoleranz oder Arrhythmien (5).

Ein einzelner Parameter, der die rechtsventrikuläre Funktion (RV Funktion) zureichend beschreibt, existiert, im Gegensatz zum linken Ventrikel, nicht (7). Das liegt an der komplexen Geometrie, der trabekulären Struktur des Myokards, die eine Bestimmung der endokardialen Oberfläche erschwert, der Lage des RV hinter dem Sternum mit limitierten Schallfenstern und der großen Unterschiede unter verschiedenen Belastungen. Die etablierten Methoden zur Bestimmung der RV Funktion sind die Echokardiographie (Echo), Doppler-Echokardiographie (Doppler), kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT), Herzkatheter unter Röntgendurchleuchtung und

die computertomographische Angiographie (CT Angio). Diese werden bevorzugt kombiniert verwendet (8).

Die cMRT ist dabei der Goldstandard zur Evaluation der Größe und Funktion des RV. Da dieses bildgebende Verfahren allerdings zeitaufwändig, teuer und nicht in der ambulanten Routinevorstellung durchführbar ist, kommt insbesondere der Echokardiographie eine große Bedeutung zu (7).

## **1.2 Überblick über die Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist die meist genutzte, nicht-invasive kardiologische Bildgebung zur Evaluation von Größe und Funktion der Herzhöhlen. Weitgehend zugänglich, transportabel und mit geringen Kosten verbunden, bietet diese die Möglichkeit der Abbildung des schlagenden Herzens in Echtzeit (9). Die Echokardiographie ist unverzichtbar in der Diagnostik angeborener Herzfehler (10) und wird von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) als wichtigstes nichtinvasives Bildgebungsverfahren für Diagnose und Verlaufskontrolle von angeborenen Herzfehlern bezeichnet (11).

Hierbei wird unterschieden zwischen der zweidimensionalen transthorakalen Echokardiographie (TTE), Doppler, der transösophagealen Echokardiographie (TEE), sowie der dreidimensionalen Echokardiographie (11).

Im Folgenden wird lediglich auf die transthorakale Echokardiographie eingegangen. Aus Praktikabilitätsgründen empfehlen die Leitlinien der DGPK bei der kardiologischen Erstuntersuchung eine Kombination verschiedener Standardschnittebenen, anhand welcher durch verschiedene Messungen qualitative und teils quantitative Aussagen hinsichtlich der Größe der Strukturen sowie der Funktion getroffen werden können (11).

## **1.3 Die Rechtsventrikuläre Funktion in der Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist in der täglichen Anwendung das wichtigste Werkzeug zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion, auch wenn keine allgemein gültige Kenngröße zur Beschreibung dieser existiert. Der perfekte Parameter, um die Kontraktilität zu beurteilen, sollte dabei unabhängig von Vor- und Nachlast sowie von Herzgröße und -gewicht sein. Außerdem sollte er sensitiv bei Änderung der Inotropie reagieren und im klinischen Alltag einfach und sicher anzuwenden sein (5).

Obwohl die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) sehr abhängig von der Ventrikelfüllung ist, ist sie ein wichtiger Parameter bezüglich der Kontraktilität (5) und

wird regelhaft verwendet um die globale rechtsventrikuläre systolische Funktion abzuschätzen (9). Die echokardiographisch erhobene RVEF ist allerdings ungenauer als die im cMRT gemessene. Daher ist die ‚tricuspid annular plane systolic excursion‘ (TAPSE), die mit der RVEF im cMRT gut korreliert, hilfreich. Der rechtsventrikuläre Performanceindex des Myokards (RIMP) ist ein nichtgeometrischer Index der globalen ventrikulären Funktion. Er ist unabhängig von Vorlast, Nachlast und Herzfrequenz und nimmt sowohl bei systolischer als auch bei diastolischer Funktionseinschränkung zu (5, 8). Der rechtsventrikuläre fractional area change (RV FAC) ist ein zweidimensionales Werkzeug, was die longitudinale und transversale Kontraktion des RV erfasst und sehr gut mit der RVEF korreliert (12). Eine weitere Möglichkeit die RV Funktion zu quantifizieren ist die tricuspid annular peak systolic velocity (S'), welche jedoch nur mit dem Gewebedoppler bestimmt werden kann. Die Korrelation mit der TAPSE ist außerdem gering (13).

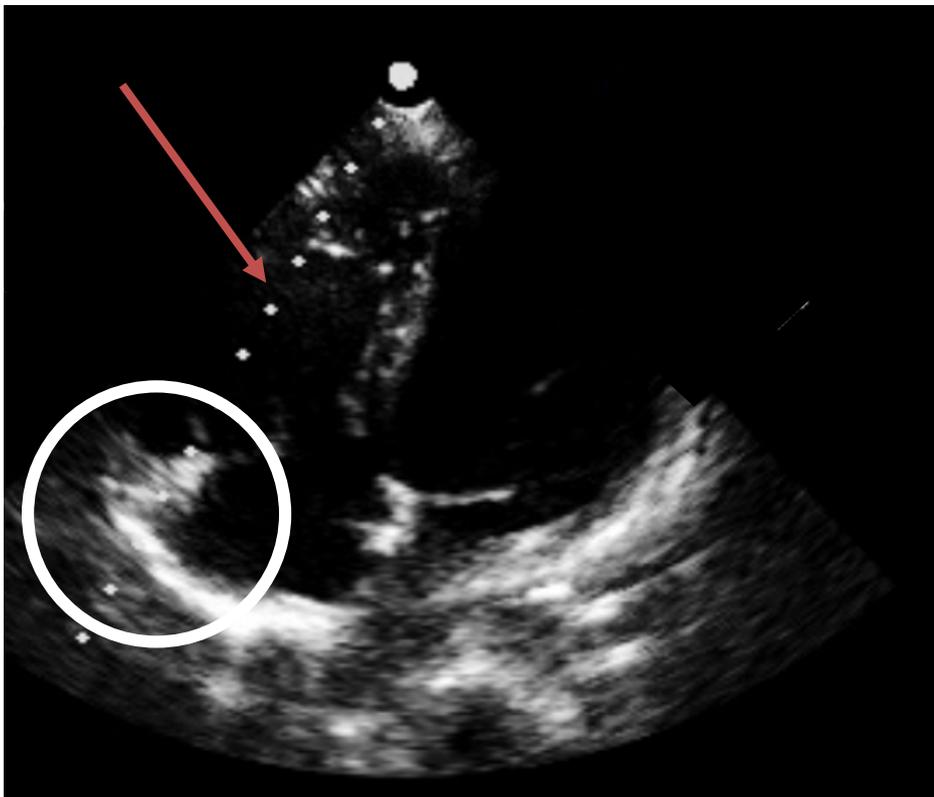
Zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion in der TTE werden somit folgende Parameter einzeln oder in Kombination betrachtet: fractional area change (FAC), tricuspid lateral annular systolic velocity wave mit dem Gewebedoppler (S'), tricuspid plane systolic excursion (TAPSE) und RV index of myocardial performance (RIMP). Mit Hilfe der Doppler Echokardiographie können außerdem Aussagen über den rechtsventrikulären, systolischen Druck getroffen werden (9). Welche Methode zur Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens insbesondere bei Kindern am besten geeignet ist, wird kontrovers diskutiert (14).

#### **1.4 Was versteht man unter der TAPSE?**

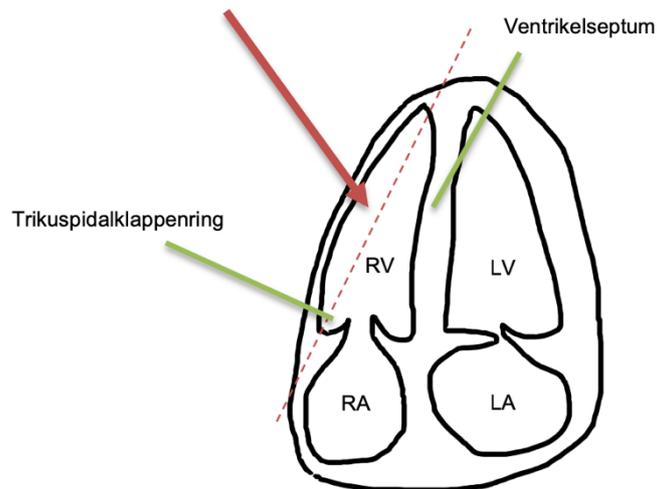
Die TAPSE wird standardmäßig verwendet, um die rechtsventrikuläre Funktion zu messen und spielt unter anderem eine wichtige prognostische Rolle bei Kardiomyopathie, pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) und inferiorem Myokardinfarkt. Somit ist sie eine gute Alternative zum aufwändigen und teuren Goldstandard cMRT (4). Bei Erwachsenen korreliert sie gut mit der Ejektionsfraktion des RV (15), bei gesunden Kindern zusätzlich mit der systolischen RV Funktion unter erhöhter Vor- oder Nachlast (11, 16).

Erstmals beschrieben von Kaul et al. im Jahr 1984, wird mit der TAPSE im zweidimensionalen M-Mode der Echokardiographie, die sich während der Systole verändernde Entfernung zwischen der Trikuspidalklappe und der Apex vermessen (4). Dazu wird im Vierkammerblick der M-Mode Cursor auf dem lateralen Ring der Trikuspidalklappe platziert (siehe

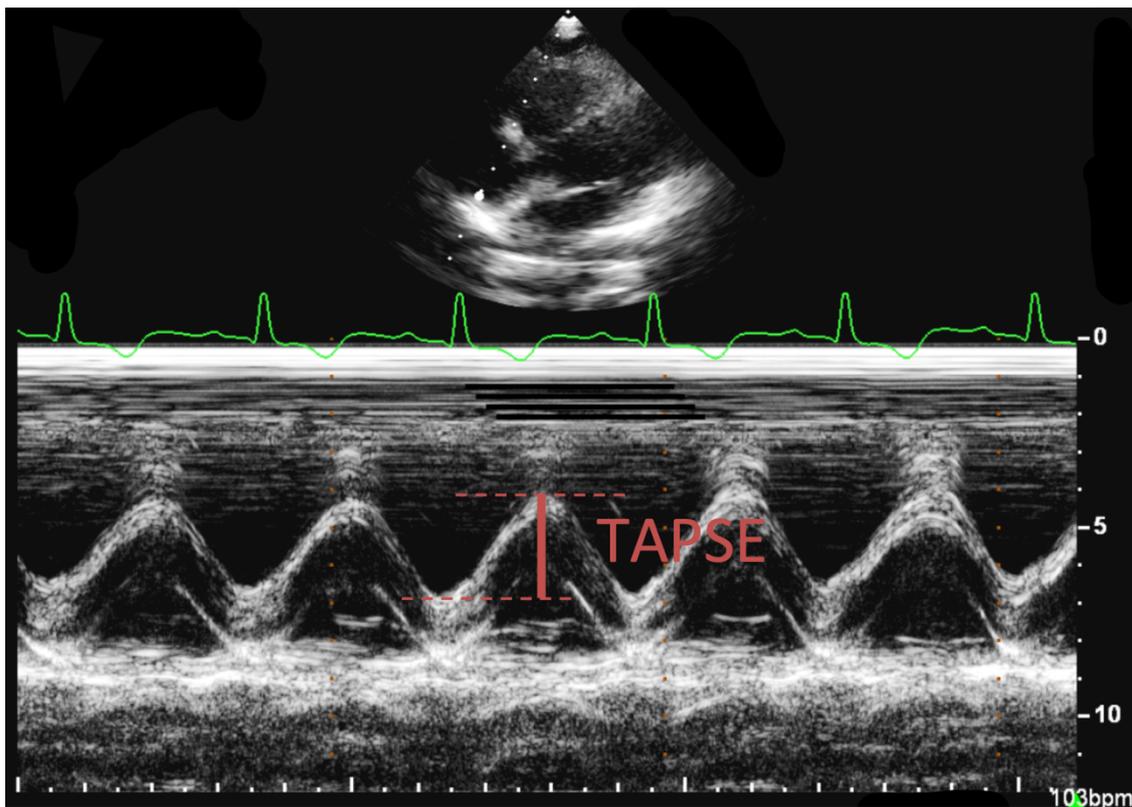
Abbildung 1 und Abbildung 2) (7, 9). Die Amplitude der so entstehenden wellenförmigen Linie, wird dann jeweils am Oberrand der Linie gemessen (siehe Abbildung 3) (17). Obwohl man das Überwiegen der longitudinalen Kontraktion des RV nutzt, korreliert der Parameter gut mit solchen, welche die globale rechtsventrikuläre systolische Funktion abschätzen, wie der RVEF im cMRT, sowie der echokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären Fractional Area Change (RV FAC) und Ejektionsfraktion (EF) (9). Auch für die Evaluation der systolischen Funktion des RV bei der Durchführung pädiatrischer Untersuchungen ist die TAPSE als schneller, einfacher und reproduzierbarer Parameter empfohlen (11).



**Abbildung 1: Messung der TAPSE durch den lateralen Trikuspidalklappenring im Vierkammerblick der Echokardiographie.** Der rote Pfeil zeigt auf die Schnittebene des Schallkopfs. Der weiße Kreis zeigt die Position des Trikuspidalklappenrings.



**Abbildung 2: Schema zur Messung der TAPSE in der Echokardiographie.** RV: Rechter Ventrikel, LV: Linker Ventrikel, RA: Rechter Vorhof, LA: Linker Vorhof, der rote Pfeil zeigt auf die Schnittebene des Schallkopfs.



**Abbildung 3: Messung der TAPSE in der M-Mode Echokardiographie bei einer Herzfrequenz von 103 bpm.** Die gestrichelten Linien demonstrieren als Hilfslinien den Messbereich. Bpm: Beats per minute/Schläge pro Minute

Die Vorteile der TAPSE sind eine einfache Durchführbarkeit mit hoher Intra- und Inter-Untersucher Reliabilität, hohe Übereinstimmung mit dem Goldstandard CMRT, die Verwendung von TTE mit gut verfügbarem Equipment, gute Aussagekraft in verschiedenen Krankheitsbildern und eine Durchführbarkeit bei nahezu allen Patienten (4, 14). Außerdem besitzt sie einen bewiesenen prognostischen Wert bei verschiedenen Erkrankungen und ist validiert gegen radionukleäre EF-Messungen. Die TAPSE ist reproduzierbar, gut verfügbar, und weniger von der Bildqualität abhängig als andere Parameter (7).

Die Nachteile der TAPSE sind die Annahme der Repräsentation der Funktion einer komplexen dreidimensionalen Struktur wie des RV durch ein einziges Segment und eine alleinige Reflektion der longitudinalen Funktion. Dabei wird die Beteiligung des RVOT missachtet. Außerdem ist die TAPSE vom Winkel der Messung sowie von der Vorlast abhängig (4, 7).

Die Werte der TAPSE sind unter anderem von folgenden drei Faktoren abhängig:

Zunächst ist hier eine Abhängigkeit der TAPSE vom *Wachstum des Herzens*, damit der absoluten Größe und der körperlichen Entwicklung zu nennen. Verschiedene Untersuchungen haben eine nicht-lineare Zunahme der TAPSE vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen gezeigt. Normwerte in Ruhe für Neugeborene liegen dabei bei ca. 9 mm und für 18-Jährige bei 25 mm (18-20). Uysal et al. hat dazu ein altersabhängiges Regressionsmodell veröffentlicht (20). Altersabhängige Normwerte für gesunde Kinder aus großen randomisierten Studien konnten jedoch nicht gefunden werden. Normwerte bei Erwachsenen Gesunden liegen bei  $24 \pm 4$  mm (9). Auch das Geburtsgewicht (21, 22) das Körpergewicht (21) und die Körperoberfläche (BSA) und der Body mass index (BMI) (18, 19), haben Einfluss auf die Normwerte der TAPSE. Zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht konnte jedoch kein Unterschied nachgewiesen werden (18, 23).

Als Zweites lässt sich eine physiologische Zunahme der TAPSE Werte lässt sich unter *kardiopulmonaler Belastung* nachweisen (15).

Zuletzt lässt sich eine Abnahme der TAPSE durch eine *angeborene oder erworbene rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung* erklären. Nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler verringert sich die TAPSE, teils jedoch erst nach Jahren (23). Altersabhängige Referenzwerte für Patienten mit Vitien wie der TOF oder einem ASD existieren (23). In einer Studie von Koestenberger et al. lag die TAPSE bei gesunden 18-Jährigen zum Beispiel bei durchschnittlich 24,7 mm, während sie bei den gleichaltrigen TOF Probanden bei 14,8 mm lag, (23). Respektive kleiner Unterschiede

bezüglich Geschlechtes und BSA kann bei Erwachsenen bei einer TAPSE unter 17 mm in Ruhe von einer systolischen rechtsventrikulären Dysfunktion ausgegangen werden (9). Eine TAPSE mit Werten unter 14 mm bei erwachsenen Patienten ist signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert. Unter 18 mm steigt das Mortalitätsrisiko pro 1 mm Reduktion um 17% (4).

## **1.5 Einsatz der TAPSE**

Die TAPSE kann als anerkannte Standarduntersuchung für die rechtsventrikuläre Funktion bestimmt werden (24). Darüber hinaus existieren verschiedene Krankheitsbilder und Einsatzgebiete, bei denen sie besonders nützlich ist. Die folgenden Beispiele erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sollen aber typische Krankheitsbilder beschreiben.

### **1.5.1 Erwachsene**

Erwachsene die unter einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) leiden, haben eine schlechtere Prognose bei rechtsventrikulärer Dysfunktion (25). Hier ist ein verringerte TAPSE ein unabhängiger Mortalitätsprädiktor (4).

Weiterhin sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren die Messung der TAPSE zur Prognose kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt werden (26).

### **1.5.2 Angeborene Herzfehler**

Viele angeborene Herzfehler werden wie oben beschrieben bereits im Säuglingsalter operativ korrigiert. Anschließend kommt es regelhaft zu einem Abfall der TAPSE, so dass diese für die postoperative Überwachung der rechtsventrikulären Funktion nicht ausreichend ist (27).

Beispielsweise bei Patienten nach Fontanoperation bei hypoplastischem Linksherz (HLH) scheint die TAPSE nicht gut mit der RVEF zu korrelieren (28), dafür jedoch mit der kardiopulmonalen Belastbarkeit (16). Balasubramanian et al. zeigten kürzlich ein vermindertes transplantatfreies Überleben bei verminderter TAPSE in diesem Kollektiv (29).

Die meisten Untersuchungen zur TAPSE bei angeborenen Herzfehlern gibt es jedoch zur Fallot'schen Tetralogie mit teils widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich der Aussagekraft und Verlässlichkeit (4). Manche Autoren empfehlen, die TAPSE bei diesen Kindern nur zum langfristigen Follow-up zu verwenden, da sie nicht gut mit der RVEF korreliert (30), während andere eine gute Korrelation mit cMRT Messungen zeigen konnten (31).

### **1.5.3 Pädiatrische Herztransplantation**

Harrington et al. haben bei 145 pädiatrischen Patienten kurz nach Herztransplantation eine verminderte TAPSE beschrieben, selbst bei Fehlen von klinischen Symptomen der

rechtsventrikulären Dysfunktion (32). Die TAPSE erholte sich im Gegensatz zu Parametern der myokardialen Verformung (FAC und MPI) jedoch auch nach einem Jahr abstoßungsfreiem Überleben nicht. Dies spricht für eine höhere Aussagekraft letzterer Parameter in diesem Kollektiv (33). D'Andrea hat bei erwachsenen transplantierten Patienten eine verminderte TAPSE bei erhaltener RVEF beschrieben und diese auf die veränderte Geometrie zurückgeführt (34).

#### **1.5.4 Intensivmedizinische Behandlung**

Bei der Intensivversorgung von kritisch kranken Patienten spielt die Evaluation der rechtsventrikulären Funktion eine bedeutende Rolle, häufig wird dazu die TAPSE allein oder in Kombination verwendet (35). Bei schwer kranken Patienten korreliert die TAPSE jedoch nicht sehr gut mit der RVEF (36) und Funktion (37). Auch für Sepsis und septischen Schock konnte keine Korrelation der Schwere der Erkrankung mit TAPSE Werten nachgewiesen werden (38).

#### **1.5.5 Pulmonale Hypertension**

TAPSE ist bei pädiatrischen Patienten mit Pulmonaler Hypertension (PH) wegen CHD niedriger als bei PH ohne CHD (4). Kinder mit PH ohne CHD behalten sogar meist normale TAPSE Werte (39). Dies ist als Zeichen verbesserter Kompensationsfähigkeit zu werten.

Bei Säuglingen mit PH ist die TAPSE ein gut zu erhebender Marker, der anderen überlegen ist um eine rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung zu erkennen (40).

Bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler Hypertension ist eine niedrige TAPSE mit einer schlechteren Prognose und einem steigenden Mortalitätsrisiko assoziiert (41).

#### **1.5.6 Lungenembolie**

Auch wenn widersprüchliche Daten zum Zusammenhang der TAPSE mit der Mortalität von Patienten mit akuter Lungenembolie existieren, (42, 43), ist bei präoperativ vermindertem TAPSE das Risiko für perioperative kardiopulmonale Komplikationen, wie die Lungenembolie, allerdings erhöht (44). Auch zur Prognose der Mortalität bei erforderlicher Embolektomie scheint die TAPSE nützlich zu sein (45).

#### **1.5.7 Myokardinfarkt**

Im akuten Myokardinfarkt ist die TAPSE häufig im Rahmen der rechtsventrikulären Belastung reduziert, und erholt sich anschließend häufig nicht vollständig (4). Patienten mit höheren TAPSE Werten zum Zeitpunkt eines akuten Myokardinfarkts haben ein geringeres Risiko anschließend eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (46). Ein erniedrigter TAPSE Wert dagegen ist ein unabhängiger Prädiktor für Komplikation im Verlauf (47).

### **1.5.8 Vergleich der TAPSE mit invasiven Methoden**

Obwohl die Bedeutung pädiatrischer Herzkatheteruntersuchungen durch den routinemäßigen Einsatz von cMRT und CT abgenommen hat, ist sie weiterhin sehr präzise und hilfreich zur Bestimmung der Hämodynamik. Zu den Einsatzfeldern gehört zum Beispiel die Diagnostik vor Interventionen, eine unzureichende Aussagekraft der non-invasiven Daten und sehr komplexe Läsionen wie dem Fontan Kreislauf oder nach Herztransplantation. Vor der Katheteruntersuchung sollte eine Echokardiographie und/oder cMRT durchgeführt werden, im Anschluss ist auf Grund der notwendigen Sedierung eine Überwachung angezeigt. Neben der Berechnung verschiedener Auswurf- und Shunt Volumina, können im Herzkatheter Drücke, Gradienten und Gefäßwiderstand gemessen werden (48).

## **1.6 TAPSE unter Belastung und Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve**

In Ruhe ist die durch den rechten Ventrikel zu leistende Arbeit, unter anderem auf Grund des geringen Widerstands und der Compliance der Pulmonalarterie, niedrig. Diese Compliance ist allerdings begrenzt und wird unter kardiopulmonaler Belastung ausgeschöpft (49). Außerdem steigt der pulmonalarterielle Druck und Widerstand unter Belastung, was ebenfalls einen Anstieg der rechtsventrikulären Kontraktilität erfordert (50). Dies wird als Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve (RVCR) bezeichnet. Ein Verlust dieser Fähigkeit geht häufig mit klinischen Symptomen einher. Daher ist die Untersuchung unter Belastung insbesondere wichtig, falls die hämodynamischen Messungen in Ruhe keinen Aufschluss über die Ursache der Symptome eines Patienten geben (49).

Für den linken Ventrikel ist ein prognostischer Wert der kontraktilen Reserve, das heißt der erhöhten Kontraktilität unter Belastung, nachgewiesen (51).

In Analogie dazu haben D'Alto et al. ebenfalls die Machbarkeit der rechtsventrikulären kontraktilen Reserve (RVCR) mittels verschiedener diagnostischer Methoden gezeigt, unter ihnen auch die TAPSE (15) und somit Probleme des RV erkennen zu können (52). Diese Steigerung der TAPSE unter Belastung oder eben Kontraktilitätsreserve korreliert mit der individuellen Belastungskapazität. Normwerte bei Erwachsenen für die RVCR mittels TAPSE liegen bei  $7 \pm 2$  mm (15).

Außerdem wurde bereits beschrieben, dass die dazu notwendige Belastungsechokardiographie auf dem Liegefahrrad möglich ist und, dass die TAPSE unter Belastung eine Diskrimination zwischen Patienten, mit unter Ruhebedingungen nicht ersichtlichen Unterschieden der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung, zulässt (53).

### **1.6.1 Anwendungsbeispiele der Rechtsventrikulären Kontraktilitätsreserve mittels TAPSE (TAPSE RVCR)**

Bei einer Studie wurden erwachsene Patienten mit degenerativer Mitralklappenregurgitation bei erhaltener RV Funktion untersucht, hier war die Herzfrequenz in Ruhe ein unabhängiger Voraussagewert der TAPSE unter Belastung. Außerdem war eine erniedrigte RVCR mit einer vorzeitigem benötigtem Mitralklappenersatz assoziiert (54).

Auch bei Kindern mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie konnte eine eingeschränkte RVCR durch die Belastungsechokardiographie nachgewiesen werden (55).

In einer Studie mit Dobutamin Stressechokardiographie war bei Kindern mit PAH, die in Ruhe keine messbare Einschränkung der RV Funktion zeigten, war die RVCR unter Belastung mittels Dobutamin vermindert im Vergleich zu gesunden Kindern. Die TAPSE RVCR hing jedoch nicht mit der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung zusammen (56).

## **1.7 Belastungsuntersuchungen in der Kinderkardiologie**

Standardisierte Belastungsuntersuchungen sind mit verschiedenen Zielsetzungen Standard in der Kinderkardiologie. Auch wenn die Risiken überschaubar und sehr niedrig sind, sollte ein erfahrener Kinderkardiologe und Notfallausrüstung immer zur Verfügung stehen und die Untersuchung sollte nicht während einer akuten Infektion oder bei instabilem Gesundheitszustand durchgeführt werden (57).

Die Untersuchung kann auf dem Laufband oder auf dem Fahrrad in sitzender, halb-liegender oder liegender Position durchgeführt werden, mit oder ohne Spirometrie. Ein EKG sollte immer abgeleitet werden, der Blutdruck kann gemessen werden. Manche Protokolle sehen eine stufenweise Erhöhung der Belastung vor, manche eine stufenlose (57). Auch eine pharmakologische Belastung mit Dobutamin ist möglich (58).

Auch wenn meist Protokolle verwendet werden, die eine Maximalbelastung vorsehen, können die relevanten Informationen häufig schon unter submaximaler Belastung erhoben werden. Die gesamte Belastungsdauer sollte 6-12 Minuten nicht wesentlich überschreiten, um eine vorzeitige muskuläre Ermüdung, sowie einen Einbruch auf Grund fehlender Motivation, zu vermeiden (57).

Die zu erreichende Maximalbelastung liegt bei gesunden Jungen bei ca. 3-3,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht (W/kgKG) und bei ca. 2,5-3,5 W/kgKG bei gesunden Mädchen (57).

Bei angeborenen Herzfehlern wird die Belastungsuntersuchung verwendet, um Empfehlungen für die körperliche Aktivität aussprechen zu können, sowie die weitere Behandlung zu planen und Erfolgskontrolle zu betreiben. Auch für Patienten mit Fallot'scher Tetralogie wird sie daher empfohlen (57). Da bei diesen Patienten regelmäßig eine Überfürsorglichkeit und Ängstlichkeit der Angehörigen beobachtet wird, liegt die zu erhebbende Belastungskapazität häufig unter der eigentlich möglichen (59).

### **1.7.1 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie (CPET) kombiniert die Spirometrie zur Bewertung der pulmonalen Funktion mit Belastung auf dem Ergometer. Hintergrund dazu ist der prognostische Wert bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, da die Lungenfunktion eine wichtige Rolle bezüglich Mortalität und Lebensqualität dieser spielt (60). Dazu muss während der Untersuchung eine Maske getragen werden, um verschiedene spirometrische Parameter zu erheben (57). Die Maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  peak) wird als bester einzelner Indikator für die kardiopulmonale Funktion betrachtet (59). Weiterhin sollten die Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ), das Atemminutenvolumen (VE), der Sauerstoffpartialdruck ( $PO_2$ ), und der Kohlendioxidpartialdruck ( $PCO_2$ ) bestimmt werden, um den Grund für eine möglicherweise eingeschränkte Belastbarkeit zu evaluieren (57).

Die Spiroergometrie wird regulär bei Patienten mit CHD durchgeführt (61) und ist bei Fallot Patienten insbesondere bei erhöhtem Quotienten aus Atemminutenvolumen/Kohlendioxidabgabe ( $VE/VCO_2$ ) assoziiert mit der Mortalität (60). Andere Parameter wie die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), Forcierte Vitalkapazität (FVC) sowie  $VO_2$  waren in einer Untersuchung von Shafer et al. bei erwachsenen rTOF Patienten signifikant niedriger als in einer gesunden Vergleichsgruppe (60). Kinder mit angeborenen Herzfehlern sind auch bei meist abnormaler Sauerstoffaufnahme häufig symptomlos (59).

### **1.7.2 Fahrradergometrische Belastungsuntersuchung**

Die Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer ist in der Regel möglich ab dem Alter von 6 Jahren, da die Pedale erreicht werden müssen und eine konstante Frequenz gehalten werden muss (57).

Die Belastungssteigerungen sollten dabei je nach Protokoll zwischen 5 und 20 W/min liegen, abhängig von Größe, Gewicht und BSA oder jedoch bei 0,25 W/kg/min (59).

Für submaximale Belastungstests wird eine stufenweise Steigerung alle 2-3 min empfohlen (59).

### **1.7.3 6-Minuten-Gehtest**

Der 6-MWT wird zur Erhebung der Belastungstoleranz bei mittelmäßig bis stark eingeschränkt belastbaren Kindern empfohlen. So viele Bahnen wie möglich von 30 Meter Länge werden dabei in 6 Min zurückgelegt (57). Die DGPK empfiehlt den 6-MWT, da er auch bei stark beeinträchtigten und für die Ergometrie nicht geeigneten Patienten durchführbar ist und beschreibt im Detail Durchführung und Normwerte (62).

## **1.8 Fallot'sche Tetralogie**

### **1.8.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie**

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist der häufigste angeborene Herzfehler (CHD) verbunden mit Zyanose und macht ca. 7-10% aller CHD aus (63). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 2,7 auf 10.000 Lebendgeborene mit einem Verhältnis Jungen/Mädchen von 1,4:1 (64).

Zusammengesetzt aus einem Ventrikelseptumdefekt (VSD), einer Pulmonalstenose (PS), einer über dem VSD lokalisierten reitenden Aorta und Rechtsherzhypertrophie reicht das Spektrum der Erkrankung von geringgradiger Stenose des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOTO) bis zur Pulmonalatresie. Die Pulmonalstenose kann auf Höhe des Infundibulums, der Pulmonalklappe, des Pulmonalstamms oder der Pulmonalarterien liegen (65). Bei genetischen Untersuchungen wurden eine Mikrodeletion der q11 Region auf Chromosom 22 (66) bei 9-17% (64) und Trisomie 21 bei 15% (67)-32% (64) der Patienten gefunden. Die Genese wird jedoch als multifaktoriell gesehen. Das familiäre Wiederholungsrisiko beträgt ca. 3% (63). Assoziierte Fehlbildungen sind der Atriumseptumdefekt, ein zusätzlicher muskulärer Ventrikelseptumdefekt, ein rechter Aortenbogen, eine anormale links anterior absteigende Koronararterie (LAD) sowie ein kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) meist in Kombination mit Down Syndrom (67).

### **1.8.2 Diagnostik und Korrektur**

Die TOF wird heute meist schon fetal diagnostiziert, die Patienten werden üblicherweise erst im Alter von 4-12 Monaten operiert (64). In der Regel wird heute, um eine anatomische Korrektur zu erreichen, ein VSD-Verschluss durchgeführt sowie die RVOTO beseitigt. Die Operation wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im kardioplegischen Herzstillstand durchgeführt. Ist eine primäre Korrektur nicht möglich, können palliative Maßnahmen angewendet werden, um den pulmonalen Blutfluss zu gewährleisten (64).

Ohne Korrektur ist die Prognose sehr schlecht, nach erfolgreicher Korrektur die Langzeitprognose allerdings sehr gut (67). Bis zum 30. Lebensjahr liegt das Überleben der korrigierten Fallot (rTOF) Patienten bei 90% (68).

### **1.8.3 Langzeitverlauf**

Trotzdem bleiben bei der Mehrheit aller Patienten anatomische und hämodynamische Anomalien als Residuum bestehen oder entstehen durch die chirurgischen Eingriffe im Zuge des strukturellen Umbaus des RV. Der Verletzung der Integrität der Pulmonalklappen durch die Beseitigung der RVOTO folgt häufig eine Pulmonalklappeninsuffizienz mit Regurgitation (PR) (66). Eine Pulmonalklappeninsuffizienz wird zwar kurzfristig meist gut toleriert, führt dann aber zur Volumenbelastung mit rechtsventrikulärer Dilatation und dadurch zu möglichen ventrikulären Arrhythmien, Funktionseinschränkungen und eingeschränktem Schlagvolumen (69, 70).

Außerdem kann zu jedem Zeitpunkt nach der initialen Reparatur eine erneute RVOTO auftreten, allerdings am häufigsten beobachtet in den ersten Jahren postoperativ. PR und RVOTO sind die Hauptursachen für die fortschreitende rechtsventrikuläre Dilatation und Verschlechterung der RV Funktion.

Weitere Probleme im Langzeitverlauf können durch gebildetes Narbengewebe, eingeschränkte Beweglichkeit der freien Wand des RV, residualen ASD oder VSD, Trikuspidalklappen Regurgitation (TR), Dilatation der Aorta, Regurgitation der Aorta und linksventrikuläre Dysfunktion entstehen. Auch Probleme der Erregungsweiterleitung und Herzrhythmusanomalien sind eine gravierende Folge der Erkrankung und wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität.

In der Kindheit und Adoleszenz werden die hämodynamischen Belastungen, die mit den genannten Anomalien assoziiert sind, meist noch gut toleriert, im frühen Erwachsenenalter kommt es allerdings mit fortschreitender RV Dilatation und RV Dysfunktion gehäuft zu Arrhythmien, verminderter Belastungstoleranz, Herzversagen oder sogar Tod (5, 67, 68, 71). Die Inzidenz von plötzlichem Herztod wird mit 0,2% pro Jahr Follow-up angegeben (63). Daher ist ein rechtzeitiges Erkennen von irreversiblen rechtsventrikulären Funktionsverlust von großer Bedeutung (53).

### **1.8.4 Notwendigkeit einer erneuten Intervention**

Vor einem solchen irreversiblen Funktionsverlust der rechtsventrikulären Funktion auf Grund einer Pathologie des RVOT sollte ein Pulmonalklappenersatz (PVR) durchgeführt werden. Dieser hat eine niedrige Mortalität, lediglich über den richtigen Zeitpunkt herrscht Uneinigkeit (72). Einigkeit besteht darin, dass symptomatische Patienten mit

deutlicher PR, Herzinsuffizienz oder neu aufgetretenen Arrhythmien einen PVR erhalten sollten. Teilweise können anschließend sogar wieder normwertige rechtsventrikuläre Volumina erreicht werden (72). Der Großteil der PVR Interventionen wird noch immer chirurgisch durchgeführt (73). Seit Bonhoeffer im Jahr 2000 jedoch gezeigt hat, dass, um die Anzahl notwendiger Operationen zu reduzieren, auch ein interventioneller kathetergesteuerter Klappenersatz (PPVI) möglich ist (74), wird zunehmend auch dieses Verfahren angewandt. Haas et al. zeigte eine erfolgreiche PPVI bei 32,5% der Patienten mit benötigtem Pulmonalklappenersatz (75). Bei sehr großem RVOT ist der interventionelle Klappenersatz jedoch nicht möglich. Komplikationen der PPVI sind die Fraktur des eingesetzten Stents, ein Conduit Riss, die Verlegung oder Komprimierung der Koronararterien oder eine Endokarditis. Beide Verfahren, chirurgisch und PPVI zeigen jedoch sehr gute Outcomes (73).

Es existieren biologische und mechanische Klappen. Während in der PPVI ausschließlich biologische Klappen zum Einsatz kommen, wurden vereinzelt chirurgisch auch mechanische Klappen implantiert. Trotz daraufhin notwendiger lebenslanger Antikoagulation thrombosierten diese jedoch häufig. Biologische Klappen werden daher bevorzugt verwendet, langfristige Strukturveränderungen sind aber nicht vermeidbar. Dafür wird keine Antikoagulation benötigt und ein erneuter erforderlicher Ersatz kann dann mittels Kathetertechnik Klappe-in-Klappe durchgeführt werden (72).

## **1.9 Follow-Up der Rechtsventrikulären Funktion bei Fallot Patienten**

Das Follow-Up sollte bei den meisten Patienten jährlich in spezialisierten Zentren stattfinden, um frühzeitig eine Re-Stenose oder Insuffizienz des RVOT sowie Rhythmusstörungen zu erkennen (67). Zu den Kontrolluntersuchungen gehören routinemäßig ein EKG, die Echokardiographie, ein Langzeit EKG, ein MRT und die Spiroergometrie in unterschiedlichen Intervallen (64).

### **1.9.1 EKG**

Schon lange ist bekannt, dass ab einer QRS-Dauer von mehr als 180 ms das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod bei Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie deutlich erhöht ist (76). Nach erfolgtem Pulmonalklappenersatz kann sich die QRS-Zeit und das Risiko dann wieder verringern. Weitere relevante Parameter im EKG, um das Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen einschätzen zu können sind der QRS-T Winkel, die QT-Zeit sowie die Höhe der T-Welle. Auch diese verbessern sich nach dem Pulmonalklappenersatz (77). Da es jedoch auch bei geringeren QRS-Zeiten häufig zu Arrhythmien kommt, scheint es sinnvoll zu sein, das

EKG nur unterstützend zu beurteilen und proaktive weitere Untersuchungen wie das 24h-EKG und Belastungsuntersuchungen durchzuführen (78).

### **1.9.2 Echokardiographie**

Mit der Echokardiographie können Reste der RVOTO und PR sowie des VSD entdeckt und überwacht werden. Außerdem erlaubt diese unter anderem das Monitoring des Wachstums der kardiovaskulären Strukturen, sowie der links- und rechtsventrikulären Größe und Funktion (67, 79). Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit ist sie daher gut geeignet für ein longitudinales Follow-Up. Es gibt jedoch wie oben beschrieben Limitationen beim Erreichen bestimmter Teile des rechten Herzens (68).

### **1.9.3 Spiroergometrie**

Auch die Spiroergometrie und insbesondere die  $VO_2$  peak spielt eine Rolle in der regelmäßigen Verlaufskontrolle von Patienten mit rTOF. Eine Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme kann bei rTOF Patienten meist bereits im Kindes- und Jugendalter beobachtet werden und nimmt in der Regel mit sich verschlechternder Funktion des RV weiter ab. Damit assoziiert ist sowohl ein schlechterer Gesundheitsstatus und reduzierte Lebensqualität als auch eine höhere Mortalität (80). Leider ist vor einer Re-Intervention mit Pulmonalklappenersatz nicht immer eine eingeschränkte  $VO_2$  peak messbar, eine zuvor erniedrigte maximale Sauerstoffaufnahme und Lungenfunktion verbessert sich meist auch nach dem PVR nicht (81). Für das ideale Timing des PVR ist die Spirometrie daher ebenfalls nicht ausreichend.

### **1.9.4 cMRT**

Die cMRT bleibt bisher der Goldstandard für die Quantifikation der biventrikulären Größe und Funktion und PR bei TOF Patienten. Auch anatomische Fragen bezüglich der Pulmonalarterien, der Position großer Gefäße und Konduits in Relation zum Sternum können beantwortet werden. Durch Gadolinium Kontrastmittelgabe kann Fibrose erkannt werden (67, 68). Während des ersten Lebensjahrzehnts ist ein cMRT allerdings nur indiziert, falls die Echokardiographie keine ausreichende Aussage für klinische Entscheidungen liefern kann. Ab dem zweiten Lebensjahrzehnt sind cMRT Untersuchungen in regelmäßigen Abständen indiziert unter anderem zur Überwachung der PR (63).

### 1.9.5 Kardiovaskuläre CT und Herzkatheter

Die kardiovaskuläre CT kann verwendet werden, falls cMRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist (67, 68).

Der Herzkatheter ist Patienten vorbehalten, für die katheterbasierte Interventionen vorgesehen sind oder, wenn die nicht invasiven Verfahren Fragen offenlassen (67).

Keines der genannten Verfahren kommt ohne Limitationen aus, weshalb eine Kombination der Verfahren benötigt wird (68).

## 1.10 Fragestellung dieser Dissertation: TAPSE und TAMV bei Kindern mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie

Patienten mit Fallot'scher Tetralogie haben heutzutage durch aufwändige operative Versorgung im frühen Lebensalter eine gute Prognose. Trotzdem müssen sie sich ihr Leben lang Kontrolluntersuchungen unterziehen, da insbesondere die Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion meist durch Stenose und/oder Insuffizienz der Pulmonalklappe eine sehr häufige Spätkomplikation darstellt, die die Lebensqualität und -erwartung massiv einschränken kann. Trotz der immensen Wichtigkeit, die rechtsventrikuläre Funktion regelmäßig zu kontrollieren, existiert dafür bisher leider kein schnell, kostengünstig, praktikabel und risikoarm zu bestimmender Parameter, der prädiktiven Wert besitzt.

Basierend auf diesen Überlegungen haben wir folgendes Modell entwickelt:

Vergleicht man in der Theorie die Bewegung des Trikuspidalklappenrings während der Systole mit Sportlern beim Absolvieren von Klimmzügen, würde hierbei die Strecke eines jeden Klimmzugs der TAPSE entsprechen. Auch wenn verschiedene Sportler die gleiche Anzahl von Klimmzügen in einer bestimmten Zeit absolvieren können, wird man denjenigen, der dabei die größte Geschwindigkeit hat als kräftigsten Sportler bezeichnen. In Analogie zur M-Mode Echokardiografie, kann man diese Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenrings als TAPSE/Zeit, oder *Tricuspid Annular Movement Velocity (TAMV)* bestimmen. Ziel dieser Dissertation ist es, erste Erkenntnisse über die TAMV bei gesunden Kindern sowie bei Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie zu gewinnen, um beurteilen zu können, ob es sich lohnt den Parameter weiter zu untersuchen.

Da die kontraktile Reserve bekanntlich besonders unter Belastung eine Rolle spielt, sollen die Parameter nicht nur in Ruhe, sondern auch unter Belastung miteinander verglichen werden.

Diese Dissertation soll einen Beitrag leisten, mehr über den echokardiographischen Parameter TAPSE bei Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie unter Belastung herauszufinden, sowie anhand eines neuen echokardiographischen Parameter TAMV in Ruhe und unter Belastung bei gesunden Kindern und Fallot Patienten beschreiben. Die Arbeitshypothese ist, mit dem Parameter TAMV einen sensitiveren Parameter für die einfache, kostengünstige und den Patienten wenig belastende Überwachung der rechtsventrikulären Funktion zu schaffen. Damit soll eine Basis für eine mögliche große randomisierte Studie geschaffen werden, die den prognostischen Wert der genannten Parameter untersuchen kann.

Nach unserem Wissen ist diese Studie die erste Studie, die die Parameter TAPSE und TAMV unter Belastung bei Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie untersucht.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign und Rahmen der Studie

Im Rahmen einer prospektiven Singlecenter- Kohortenstudie wurde in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums der Universität München bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine standardisierte fahrradergometrische Belastungsuntersuchung mit Echokardiographie ab September 2018 geplant. Anhand einer Fallzahlberechnung wurde dabei eine Stichprobengröße von 40 Probanden definiert. Dazu wurde eine Versuchsgruppe aus 20 Probanden mit Fallot'scher Tetralogie, angeborener Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie und eine Vergleichsgruppe aus 20 gesunden Probanden, jeweils zwischen 6 und 30 Jahren, angestrebt. Die untere Altersgrenze von 6 Jahren wurde über das Einschulungsalter aus Gründen der Compliance und der erforderlichen Körpergröße gesetzt. Informations- und Aufklärungsmaterial wurde für Kinder bis 12 Jahre, Jugendliche und junge Erwachsene ab 13 Jahren sowie für Eltern entwickelt und ein Ethikantrag eingereicht.

### 2.2 Teilnehmer

Die Versuchsgruppe setzte sich zusammen aus Patienten der Abteilung für Kinderkardiologie des Klinikums Großhadern und Patienten der kinderardiologischen Praxis Dr. Roithmaier in München. In einer Datenbankabfrage wurden die Patienten gesucht, die die Einschlusskriterien erfüllten und in den vorangegangenen zwei Jahren zur Kontrolluntersuchung vorstellig waren. Aus diesen wurden jeweils diese als mögliche Probanden ausgewählt, die in den kommenden drei Monaten terminiert zur Routine-Kontrolluntersuchung in die Ambulanz kamen oder zur elektiven Herzkatheteruntersuchung aufgenommen werden sollten. Dieses Vorgehen wurde monatlich wiederholt, bis 20 Probanden eingeschlossen werden konnten.

Kriterien für die Auswahl waren das Alter zwischen 6 und 30 Jahren, eine im frühen Lebensalter korrigierte TOF, oder ähnliche kongenitale Fehlbildung des RV mit daraus resultierender Korrekturoperation. Außerdem standen sie auf Grund sich verschlechternder rechtsventrikulärer Funktion teilweise kurz vor einer Reintervention mit Pulmonalklappenersatz. Die Indikation für diese Re-intervention wurde aus einem Zusammenspiel von MRT-Befunden, Echokardiographiebefunden, EKG-Befunden und klinischem Bild gestellt. Die Mindestkörpergröße von 120 cm war durch die Anforderungen des verwendeten Liegefahrrads begründet. Anschließend wurden, abhängig von der dominierenden Ursache der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung, zwei Sub-Kohorten gebildet: Probanden mit vorrangiger Pulmonalklappenstenose oder Pulmonalklappeninsuffizienz. Grund dafür ist die bekannte unterschiedliche Hämodynamik (70, 82) und die so zu erwartenden unterschiedlichen ventrikulären Reaktion.

Die Vergleichsgruppe wurde aus dem Bekanntenkreis in München und Umland gewonnen. Dabei durften die Kinder und Jugendlichen keine chronischen Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems, psychische Erkrankungen oder weitere schwerwiegende Erkrankungen in der Anamnese haben, außerdem war eine blande körperliche Untersuchung und ein unauffälliges EKG Voraussetzung für den Einschluss.

Ausschlusskriterien waren psychische- und/oder motorische Retardierung, sowie eine Sprachbarriere.

Zur Pseudonymisierung wurde anschließend jedem eingeschlossenen Probanden eine Nummer zugeteilt.

### **2.3 Zielgrößen**

Als primäres Ziel der Studie wurde die Erhebung von Werten der TAPSE und TAMV in Ruhe und im Verlauf einer kontrollierten Belastung auf dem Halbliegefahrrad bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen im Vergleich zu Kindern und jungen Erwachsenen mit rechtsventrikulärer Belastung definiert. Insbesondere die Werte in Ruhe sowie unter Maximalbelastung sollten verglichen werden.

Weiterhin sollte die Veränderung der Werte von TAPSE und TAMV unter Belastung in beiden Kohorten erfasst und verglichen werden, sowie die Aussagekraft der Veränderung von TAPSE und TAMV unter Belastung als Rückschluss auf die rechtsventrikuläre Funktion untersucht werden. Hierbei wird die Veränderung der TAPSE unter Belastung auch als rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve (RVCR) bezeichnet (15). Die Veränderung der TAMV unter Belastung wurde als TAMV Steigerung bezeichnet.

Nebenzielgrößen waren, zur objektivierbaren Analyse der individuellen Belastung und des Trainingszustandes, die Anzahl der durchlaufenen Belastungsstufen, die maximale Belastungsleistung in Watt, die maximale Leistung in Watt bezogen auf das Körpergewicht, die Herzfrequenz in Ruhe und unter maximaler Belastung sowie die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest. Außerdem wurden Größe und Gewicht zur Bestimmung der Körperoberfläche gemessen.

Die maximale Belastungsleistung wurde analog nach Bar-Or bestimmt, bei der ein Kind eine Belastung subjektiv als sehr anstrengend empfindet (83).

In einem vor der Untersuchung ausgefüllten Fragebogen wurden mittels 19 Fragen Symptome, Begleiterkrankungen, körperliche Aktivität, Belastbarkeit und Medikamente abgefragt (siehe Anhang). Als Medikamente wurden nur solche berücksichtigt, welche nachweislich Einfluss auf die Herzfrequenz haben.

## **2.4 Durchführung**

Alle Probanden beider Kohorten, sowie ihre Erziehungsberechtigten, wurden im Vorhinein postalisch und telefonisch kontaktiert, informiert und aufgeklärt. Alle Teilnehmenden und die Erziehungsberechtigten der Minderjährigen gaben nach erneuter, persönlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis.

### **2.4.1 Voruntersuchung**

Vor jeder Belastungsuntersuchung wurde von einem Facharzt für Kinder und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie der Abteilung für Kinderkardiologie des Klinikums Großhadern (Facharzt) eine körperliche Untersuchung durchgeführt, sowie ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und Ruhe-Echokardiogram zum Ausschluss von Kontraindikationen für die Belastungsuntersuchung, wie bestimmter Herzrhythmusstörungen und Pathologien, aufgezeichnet und ausgewertet. Im Ruhe-EKG wurde auf das Vorliegen eines Sinusrhythmus, sowie Hinweise auf Reizleitungsstörung, Hypertrophie oder Rhythmusstörungen geachtet. Weiterhin wurden Größe und Gewicht aller Probanden erhoben.

### **2.4.2 6-Minuten-Gehtest**

Anschließend wurde ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest wie von der DGPK empfohlen (84) (85), auf einer dafür ausgemessenen Strecke von 30 Metern in der Ambulanz der Abteilung für Kinderkardiologie durchgeführt. Nach Messung der Parameter Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung in Ruhe, wurde der Proband aufgefordert innerhalb von sechs Minuten die maximale Strecke zurückzulegen. Dabei sollte er zügig gehen, jedoch ohne zu rennen. Die Probanden wurden während der sechs Minuten laufend mit standardisierten Floskeln motiviert, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch nachlassende Motivation zu verringern. Mit einer Stoppuhr wurde die Zeit gestoppt. Nach Ablauf der sechs Minuten wurde erneut im Sitzen der Blutdruck, sowie Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen.

### **2.4.3 Belastungsuntersuchung**

Die Belastungsuntersuchung, eine Fahrradergometrie mit Echokardiographie, wurde in halb-liegender Position auf einem Liegefahrrad „Ergometer Typ 900 Klasse IIa (MPG), Schutzgrad BF, Schutzklasse I“ der Firma Ergoline nach standardisiertem Protokoll von einem Oberarzt der Abteilung durchgeführt. Dazu wurde beginnend mit 20 Watt (W) der Widerstand alle 2 Minuten um 0,5 W/kg Körpergewicht, maximal jedoch um 20 W, bis zu fünf Mal zu einem maximalen Widerstand von 120 W erhöht. Der höchste erreichte Widerstand wurde als Maximalbelastung des jeweiligen Kindes definiert. Das Protokoll wurde modifiziert nach Klemt gewählt (siehe Anhang). Vor dem Erreichen jeder neuen Stufe wurde die definierte Echokardiographie durchgeführt. Nach dem Erreichen der

höchsten, subjektiv für den Probanden zu erreichender Stufe, maximal Stufe 6 mit 120 W, wurde eine zweiminütige Regenerationszeit zur letzten echokardiographischen Aufnahme eingehalten. Abbruchkriterien waren neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, ST-Streckenveränderungen, kardiale Symptome wie Schwindel, Palpitationen, Schmerzen, Atemnot und ein Abfall oder fehlender Anstieg der Herzfrequenz mit zunehmender Belastung in Kombination mit Symptomen, die für eine verringerte Auswurfleistung sprechen.

#### **2.4.4 Echokardiographische Untersuchung**

Während der oben beschriebenen Fahrradergometrie wurden zu Beginn der Untersuchung sowie vor dem Erreichen jeder neuen Stufe mit dem Ultraschallgerät „iE33, Epiq7G“ der Firma Philips jeweils mindestens zwei standardisierte Schnittebenen dokumentiert. Dazu gehörte ein Vierkammerblick, sowie eine M-Mode Aufnahme im Vierkammerblick durch den lateralen Trikuspidalklappenring über mindestens fünf Herzschläge.

Vor dem Start der Untersuchung der Probanden wurde die komplette Methodik der Studie an 5 freiwilligen Probanden geübt.

### **2.5 Studiengröße**

Die Studiengröße wurde mittels Fallzahlschätzung bestimmt. Dazu wurde eine Power von 0,8 angenommen. Für die zu erwartenden Mittelwerte und Standardabweichungen orientierten wir uns an Daten von Koestenberger et al. für die TAPSE in Ruhe bei Kindern mit und ohne korrigierter Fallot'scher Tetralogie (23). Angestrebt wurde dadurch eine Studiengröße von 40 Probanden.

### **2.6 Quantitative Variablen**

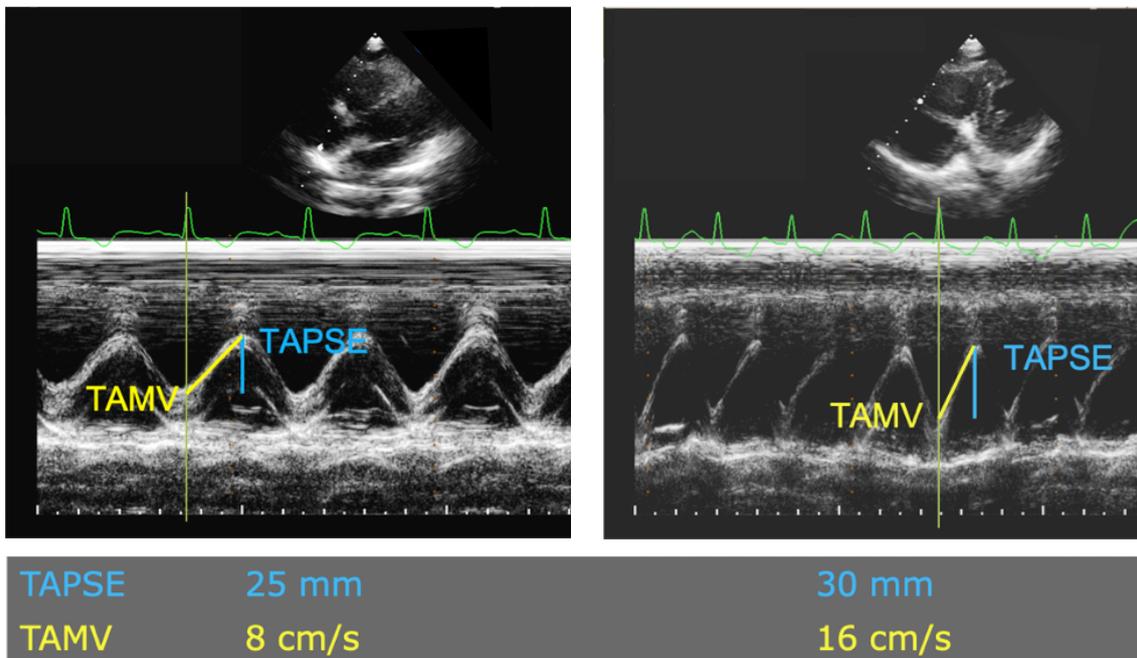
Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Parameter TAPSE und TAMV am Sonographiegerät ausgemessen. Dazu wurden jeweils fünf Herzschläge pro Belastungsstufe verwendet und gemittelt. Die TAPSE wurde als Amplitude der sich in der M-Mode Echokardiographie abbildenden Kurve in Millimetern gemessen, wie in Kapitel 1.4 beschrieben. Die TAMV wurde ebenfalls in der M-Mode Kurve in cm/s bestimmt. Dazu wurden als Messpunkte der tiefste Punkt der Kurve, der mit der R-Zacke des EKGs übereinstimmt, und der höchste Punkt der Kurve fixiert (siehe Abbildung 4).

Die TAPSE RVCR wurde als TAPSE unter maximal erreichter Belastung (Maximalbelastung) abzüglich TAPSE in Ruhe berechnet. Analog dazu die TAMV Steigerung als TAMV unter maximal erreichter Belastung abzüglich der TAMV in Ruhe.

Auch die Anzahl der erreichten Stufen, die maximale Leistung ( $W_{max}$ ) sowie die maximale Leistung bezogen auf das Körpergewicht ( $W_{max}/kgKG$ ), die Herzfrequenz in Ruhe

(HFRuhe) sowie unter maximaler Belastung (HFmax) wurden aus den gespeicherten Sonographieaufzeichnungen erhoben.

Die Körperoberfläche wurde nach der Mosteller Formel  $\sqrt{\frac{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$  (86) berechnet.



**Abbildung 4: Messung der TAPSE und TAMV in Ruhe und unter Belastung in der M-Mode Echokardiographie.** TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TAMV: Tricuspid annular movement velocity, Rest: Ruhe, Peak Strain: Maximalbelastung bei 100 Watt, Messung der TAMV in cm/s, grüne Hilfslinie als Verbindung zur R-Zacke im EKG.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 28 durchgeführt. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung und Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem T-Test mit dem Signifikanzniveau 5% geprüft. Alle Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben, soweit nicht anders beschrieben.

## 2.8 Ethikantrag

Am 06.11.2017 wurde Antrag bei der Ethikkommission der LMU München gestellt. Dieser wurde unter der Nummer 17-842 registriert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Teilnehmer

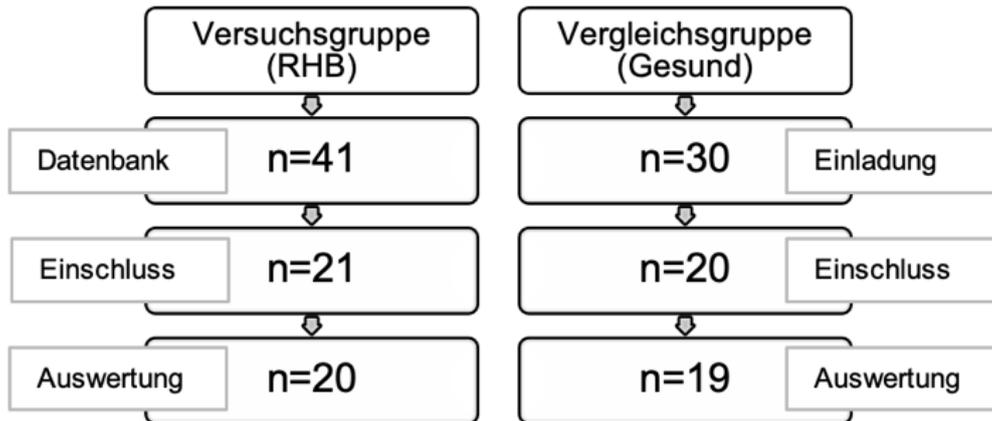
#### 3.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung und der Einschluss der Versuchsgruppe mit Rechtsherzbelastung (RHB) erfolgte laufend im Zeitraum von September 2018 bis Januar 2020 in der Abteilung für Kinderkardiologie und der Praxis Dr. Roithmaier. Hierbei wurden durch Datenbankabfrage 41 Patienten, davon 5 der Praxis Dr. Roithmaier, als mögliche Probanden identifiziert. Die Familien wurden angeschrieben und schriftlich über die Studie informiert. Bei der anschließenden telefonischen Aufklärung wurden 8 Familien nicht erreicht, 2 Probanden wurden auf Grund schwerer psychomotorischer Retardierung ausgeschlossen und 5 Familien willigten nicht zur Teilnahme ein. Die übrigen 21 Kinder und Jugendlichen wurden prospektiv, im Rahmen ihres Kontrolltermins oder der Aufnahme zu einer elektiven Herzkatheteruntersuchung, eingeschlossen (siehe Abbildung 5). Darunter waren 12 Kinder mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie, 6 Kinder mit korrigierter Pulmonalatresie, 1 Kind mit korrigierter Dextroposition der Aorta mit VSD und ASD (DORV) und ein Kind mit Aortenisthmusstenose. Bei 10 und damit der Hälfte der Probanden der RHB Gruppe, war die Pulmonalklappeninsuffizienz die aktuell führende Pathologie des RV, ein Proband hatte eine führende Pulmonalklappenstenose, die übrigen Probanden hatten weder eine eindeutig führende Pulmonalklappeninsuffizienz oder -stenose (siehe Tabelle 1).

Ein Proband der Versuchsgruppe verweigerte nach Durchführen der Voruntersuchungen die Belastungsuntersuchung und wurde daher ausgeschlossen.

Für die Probanden der Vergleichsgruppe wurden 30 Kinder und Jugendliche aus dem Bekanntenkreis eingeladen. 3 wurden wegen bestehender Vorerkrankungen und 7 auf Grund zeitlicher Engpässe ausgeschlossen. 20 Kinder konnten prospektiv eingeschlossen werden (siehe Abbildung 5).

Ein Proband des Normalkollektivs wurde nach Durchführung der Untersuchung ausgeschlossen, da anatomisch echokardiographische Besonderheiten keine Beurteilung zuließen.



**Abbildung 5: Rekrutierung der Gruppen.** RHB: Versuchsgruppe mit Rechtsherzbelastung, Gesund: Gesunde Vergleichsgruppe, Datenbank: Ermittelt durch Datenbankabfrage, Einschluss: Einschluss in die Studie, Auswertung: Ausgewertete Patienten der Studie.

**Tabelle 1: Hauptdiagnose und führende Pathologie unterteilt nach Gruppen.** RHB: Rechtsherzbelastung, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, TOV: Fallot'sche Tetralogie, PA: Pulmonalatresie, DORV: Double outlet right ventricle, AIS: Aortenisthmusstenose, Keine PI/PS: nicht eindeutig führende PI oder PS, n: Anzahl.

	Alle	RHB gesamt	PI führend	PS führend	Keine PI/PS	Gesund
n	39	20	10	1	9	19
<b>Erkrankung</b>						
keine	19	0	0	0	0	19
TOV	12	12	8	1	3	0
PA	6	6	2	0	4	0
DORV	1	1	0	0	1	0
AIS	1	1	0	0	1	0

### 3.2 Fragebogen

Alle Probanden füllten den Fragebogen bezüglich regelmäßiger kardial bedingter Symptome, Sportpensum, anderer Vorerkrankungen als der kardiologischen Hauptdiagnose, Medikamenteneinnahme, subjektiver Belastbarkeit und Größe und Gewicht meist vollständig aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 abgebildet.

**Tabelle 2: Ergebnisse des Fragebogens.** RHB: Gruppe mit Rechtsherzbelastung, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, Medikamente: regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Herzfrequenz, Schwangerschaft: Möglichkeit einer vorliegenden Schwangerschaft, Andere: Weitere Erkrankungen, Endokrin: Endokrinologische Erkrankungen, Schl. Belastbarkeit: schlechtere Belastbarkeit subjektiv im Vergleich zu gleichaltrigen, n: Anzahl.

	Alle	RHB gesamt				Gesund
			PI führend	PS führend	Kein PI/PS	
<b>n</b>	39	20	10	1	9	19
<b>Symptome</b>						
<b>Dicke Beine</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Atemnot</b>	2	2	1	0	1	0
<b>Palpitationen</b>	1	1	1	0	0	0
<b>Schwindel</b>	1	1	1	0	0	0
<b>Sonstige</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Auftreten</b>						
<b>in Ruhe</b>	0	0	0	0	0	0
<b>im Alltag</b>	2	2	1	0	1	0
<b>beim Sport</b>	3	3	2	0	1	0
<b>Sport &gt;1x/ Woche</b>	30	11	5	1	5	19
<b>Medikamente</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Schwangerschaft</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Andere</b>						
<b>Herz-Kreislauf</b>	20	20	10	1	9	0
<b>Diabetes</b>	1	0	0	0	0	1
<b>Epilepsie</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Endokrin</b>	1	1	0	0	1	0
<b>Orthopädisch</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Kardiale Vor-OP</b>	20	20	10	1	9	0
<b>Schl. Belastbarkeit</b>	6	6	5	0	1	0

### 3.3 Demografie

Die Versuchsgruppe setzte sich zusammen aus 20 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 28 Jahren davon 6 weiblich und 14 männlich, im Mittel 13,6 Jahre alt, 150,0 cm groß, mit 47,4 kg Körpergewicht.

Die gesunde Vergleichsgruppe setzte sich zusammen aus 19 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 32 Jahren, davon 10 weiblich und 9 männlich, im Mittel 13,7 Jahre alt, 153,8 cm groß, mit 44,7 kg Körpergewicht.

**Tabelle 3: Demografie.** n: Anzahl, RHB: Gruppe mit Rechtsherzbelastung, BSA: Körperoberfläche, n.s.: nicht signifikant; alle Werte Mittelwerte $\pm$ SD; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

	Alle	RHB	Gesund	p
n	39	20	19	n.s.
Alter [Jahre]	13,7 $\pm$ 7	13,6 $\pm$ 7	13,7 $\pm$ 6	n.s.
Weiblich [n]	16	6	10	n.s.
Männlich [n]	23	14	9	n.s.
Größe [cm]	151,9 $\pm$ 21	150,0 $\pm$ 22	153,8 $\pm$ 21	n.s.
Gewicht [kg]	46,1 $\pm$ 21	47,4 $\pm$ 24	44,7 $\pm$ 19	n.s.
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,38 $\pm$ 0,5	1,38 $\pm$ 0,5	1,37 $\pm$ 0,4	n.s.

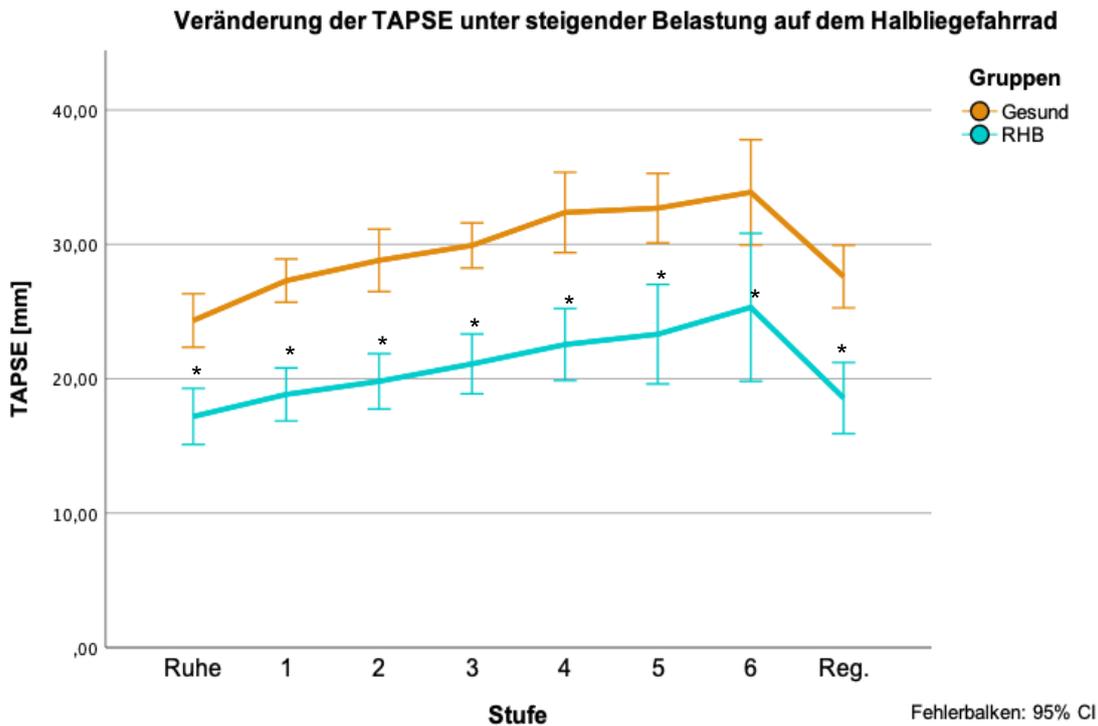
Zwischen der Zusammensetzung der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die demografischen Parameter waren nicht normalverteilt.

### 3.4 Quantitative Ergebnisse

Auf Grund der Zusammensetzung der RHB Gruppe mit 50% vorrangiger Pulmonalinsuffizienz und lediglich einem Probanden mit Pulmonalklappenstenose verzichteten wir auf eine weitergehend vergleichende Analyse dieser Subgruppen. Bei zwei Probanden der gesunden Vergleichsgruppe, fehlten die abschließenden Aufnahmen nach der Regeneration, sodass die verschiedenen Parameter zu diesem Zeitpunkt nicht bestimmt werden konnten.

#### 3.4.1 Ergebnisse der TAPSE

Die Werte der TAPSE (siehe Tabelle 4) waren bei der Versuchsgruppe zu jedem Zeitpunkt niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Die Mittelwerte zeigten den kleinsten mittleren Unterschied zwischen den Gruppen in Ruhe (7,16 mm) und den größten mittleren Unterschied bei Stufe 4 (9,83 mm). Im Vergleich der Gruppen bezüglich der jeweils erreichten Maximalbelastung war der Unterschied noch größer (10,59 mm). Auch die TAPSE RVCR war in der RHB Gruppe signifikant niedriger (4,77 $\pm$ 3,5 mm vs. 8,21 $\pm$ 4,7 mm). Der prozentuale Anteil der TAPSE RVCR bezogen auf die Ruhewerte war dabei allerdings nicht signifikant verschieden. Dies zeigt ebenso der nahezu parallele Verlauf der Kurven in Abbildung 6.



**Abbildung 6: Anstieg der TAPSE unter Belastung in mm.** Fehlerbalken entsprechen 95% KI. TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, Reg: Regeneration, RHB: Rechtsherzbelastung. \* zeigt Signifikanz.

**Tabelle 4: Einfluss steigender Belastung auf dem Halbliegefahrrad auf die TAPSE.** TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, RVCR: Right ventricular contractile reserve, Max: Maximalbelastung, RHB: Versuchsgruppe mit Rechtsherzbelastung, Gesund: Gesunde Vergleichsgruppe, Differenz: Differenz zwischen den Gruppen, Reg: Regeneration; Alle Werte Mittelwerte $\pm$ SD; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \* zeigt Signifikanz.

	Gesamt	n	RHB	n	Gesund	n	Differenz	p
TAPSE Ruhe [mm]	20,68 $\pm$ 5,6	39	17,20 $\pm$ 4,5	20	24,34 $\pm$ 4,2	19	7,16	<,001*
TAPSE Stufe 1 [mm]	22,96 $\pm$ 5,7	39	18,84 $\pm$ 4,3	20	27,30 $\pm$ 3,4	19	8,47	<,001*
TAPSE Stufe 2 [mm]	24,20 $\pm$ 6,5	39	19,81 $\pm$ 4,5	20	28,82 $\pm$ 4,9	19	9,00	<,001*
TAPSE Stufe 3 [mm]	25,27 $\pm$ 6,0	36	21,11 $\pm$ 4,7	19	29,93 $\pm$ 3,3	17	8,82	<,001*
TAPSE Stufe 4 [mm]	27,0 $\pm$ 7,2	31	22,55 $\pm$ 5,3	17	32,38 $\pm$ 5,2	14	9,83	<,001*
TAPSE Stufe 5 [mm]	28,62 $\pm$ 6,6	23	23,32 $\pm$ 5,2	10	32,70 $\pm$ 4,3	13	9,38	<,001*
TAPSE Stufe 6 [mm]	31,02 $\pm$ 6,5	15	25,32 $\pm$ 4,5	5	33,88 $\pm$ 5,5	10	8,56	,005*
TAPSE Reg. [mm]	22,72 $\pm$ 6,9	37	18,57 $\pm$ 5,7	20	27,61 $\pm$ 4,6	17	9,04	<,001*
TAPSE Max [mm]	27,12 $\pm$ 7,7	39	21,96 $\pm$ 5,8	20	32,55 $\pm$ 5,4	19	10,59	<,001*
TAPSE RVCR [mm]	6,44 $\pm$ 4,4	39	4,77 $\pm$ 3,5	20	8,21 $\pm$ 4,7	19	3,44	,006*
TAPSE RVCR / TAPSE Ruhe [%]	32 $\pm$ 23	39	30 $\pm$ 24	20	36 $\pm$ 23	19	6	n.s.

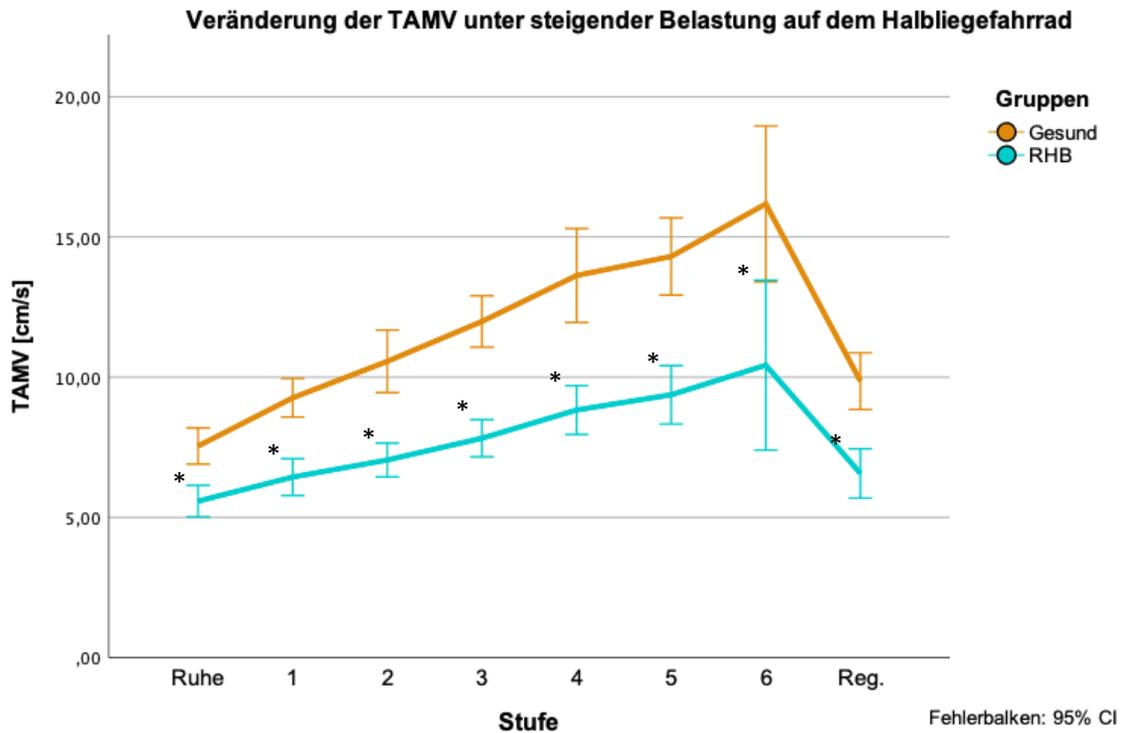
Die TAPSE der gesunden Vergleichsgruppe korrelierte besser mit der Herzfrequenz als die der RHB Gruppe. In der gesunden Vergleichsgruppe konnte im Gegensatz zur RHB Gruppe keine Korrelation mit dem Alter der Probanden nachgewiesen werden.

**Tabelle 5: Korrelation von Herzfrequenz, Körperoberfläche und Alter mit Werten der TAPSE.** Pearson Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \* zeigt Signifikanz; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, RHB: Rechtsherzbelastung, HF: Herzfrequenz, BSA: Körperoberfläche, Max: Maximalbelastung, RVCR: Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve, 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest

Korrelation mit TAPSE [R]	Gesamt	RHB	Gesund
HF und TAPSE gesamt	0,32*	0,09 n.s.	0,44*
HF Ruhe und TAPSE Ruhe	-0,08 n.s.	-0,56*	0,21 n.s.
HF Max und TAPSE Max	-0,1 n.s.	-0,36 n.s.	-0,69*
HF Steigerung und TAPSE RVCR	0,2 n.s.	-0,03 n.s.	0,21 n.s.
BSA und TAPSE Ruhe	0,43*	0,57*	0,61*
BSA und TAPSE Max	0,35*	0,65*	0,31*
BSA und TAPSE RVCR	0,06 n.s.	0,35	-0,19
Alter und TAPSE Ruhe	0,3 n.s.	0,59*	0,12
Alter und TAPSE Max	0,22 n.s.	0,54*	0
Alter und TAPSE RVCR	0,01 n.s.	0,13	-0,1
6-MWT und TAPSE Ruhe	0,20 n.s.	0,25 n.s.	0,03 n.s.
6-MWT und TAPSE Max	0,24 n.s.	0,23 n.s.	0,17 n.s.
6-MWT und TAPSE RVCR	0,17 n.s.	0,06 n.s.	0,16 n.s.

### 3.4.2 Ergebnisse der TAMV

Auch die Werte der TAMV waren bei der Versuchsgruppe zu jedem Zeitpunkt niedriger als bei der Vergleichsgruppe (Tabelle 6). Die Mittelwerte der TAMV zeigten den kleinsten Unterschied zwischen den Gruppen in Ruhe (1,97 cm/s), den größten Unterschied jedoch bei Stufe 6 (5,75 cm/s). Auch hier war der Unterschied unter Maximalbelastung noch höher (6,24 cm/s). Während die gesunde Vergleichsgruppe die Werte der TAMV auf mehr als das Doppelte der Ausgangswerte steigern konnte, erreichte die RHB Gruppe mit durchschnittlich 67% einen signifikant niedrigeren Anstieg der TAMV unter Belastung. Diesen Unterschied zeigen die divergierenden Graphen in Abbildung 7.



**Abbildung 7: Anstieg der TAMV unter Belastung in cm/s.** Fehlerbalken entsprechen 95% Konfidenzintervall. TAMV: Tricuspid annular movement velocity, Reg.: Regeneration, RHB: Rechtsherzbelastung. \* zeigt Signifikanz.

**Tabelle 6: Einfluss steigender Belastung auf dem Halbliegefahrrad auf die TAMV.** TAMV: Tricuspid annular movement velocity, Max: Maximalbelastung, RHB: Versuchsgruppe mit Rechtsherzbelastung, Gesund: Gesunde Vergleichsgruppe, Diff.: Differenz zwischen den Gruppen, Reg: Regeneration; Alle Werte Mittelwerte $\pm$ SD; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \* zeigt Signifikanz.

	Gesamt	n	RHB	n	Gesund	n	Diff.	p
TAMV Ruhe [cm/s]	6,54 $\pm$ 1,6	39	5,58 $\pm$ 1,2	20	7,55 $\pm$ 1,4	19	1,97	<,001*
TAMV Stufe 1 [cm/s]	7,82 $\pm$ 2,0	39	6,44 $\pm$ 1,5	20	9,26 $\pm$ 1,5	19	2,83	<,001*
TAMV Stufe 2 [cm/s]	8,76 $\pm$ 2,6	39	7,05 $\pm$ 1,3	20	10,57 $\pm$ 2,4	19	3,52	<,001*
TAMV Stufe 3 [cm/s]	9,79 $\pm$ 2,6	36	7,82 $\pm$ 1,4	19	11,99 $\pm$ 1,8	17	4,17	<,001*
TAMV Stufe 4 [cm/s]	11,0 $\pm$ 3,4	31	8,83 $\pm$ 1,7	17	13,63 $\pm$ 3,0	14	4,80	<,001*
TAMV Stufe 5 [cm/s]	12,16 $\pm$ 3,2	23	9,37 $\pm$ 1,5	10	14,31 $\pm$ 2,3	13	4,93	<,001*
TAMV Stufe 6 [cm/s]	14,26 $\pm$ 4,4	15	10,43 $\pm$ 2,5	5	16,18 $\pm$ 3,9	10	5,75	,005*
TAMV Regeneration [cm/s]	8,08 $\pm$ 2,6	37	6,57 $\pm$ 1,9	20	9,86 $\pm$ 2,0	17	3,29	<,001*
TAMV Max [cm/s]	12,12 $\pm$ 4,2	39	9,08 $\pm$ 2,1	20	15,32 $\pm$ 3,3	19	6,24	<,001*
TAMV Steigerung [cm/s]	5,58 $\pm$ 3,2	39	3,50 $\pm$ 1,8	20	7,77 $\pm$ 2,8	19	4,27	,006*
TAMV Steigerung / TAMV Ruhe [%]	86 $\pm$ 42	39	67 $\pm$ 37	20	105 $\pm$ 37	19	38	,00*

**Tabelle 7: Korrelation von Herzfrequenz, Körperoberfläche und Alter mit Werten der TAMV.** Pearson Korrelationskoeffizient, Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , \* zeigt Signifikanz, TAMV: Tricuspid annular movement velocity, RHB: Rechtsherzbelastung, HF: Herzfrequenz, BSA: Körperoberfläche, Max: Maximalbelastung, 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest.

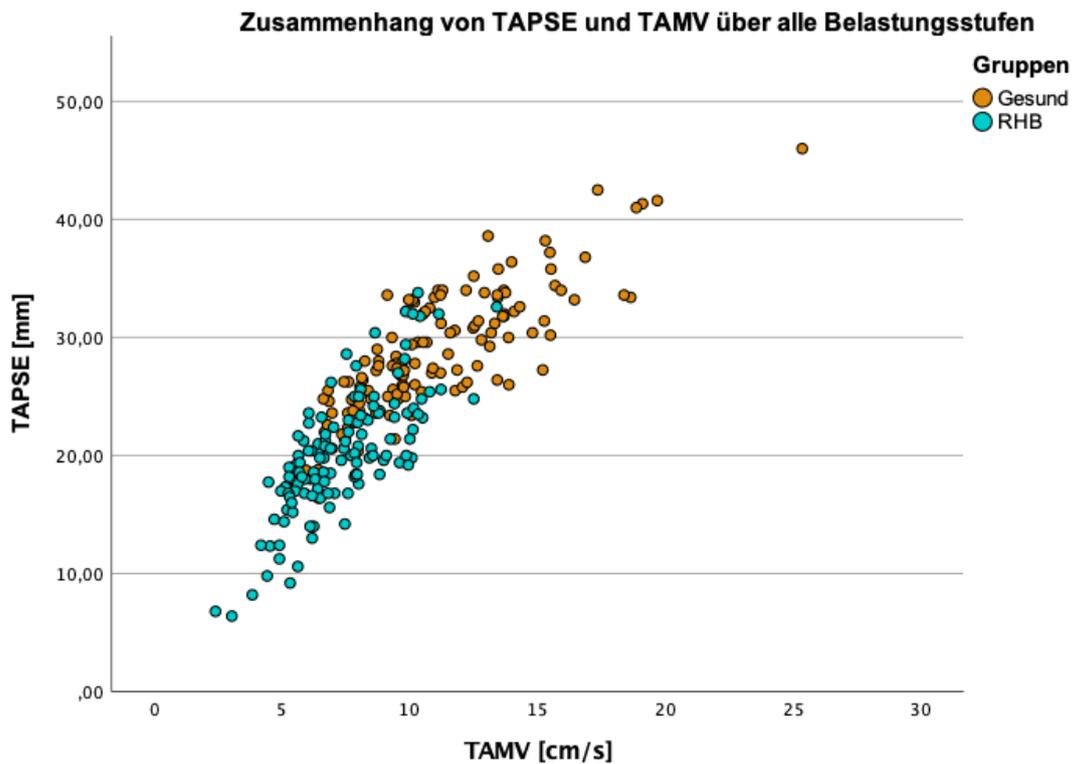
Korrelation mit TAMV [R]	Gesamt	RHB	Gesund
HF gesamt und TAMV gesamt	0,65*	0,59*	0,76*
HF Ruhe und TAMV Ruhe	0,04 n.s.	-0,3 n.s.	0,19 n.s.
HF Max und TAMV Max	0,12 n.s.	0,02 n.s.	0,02 n.s.
HF Steigerung und TAMV Steigerung	0,48*	0,45*	0,40 n.s.
BSA und TAMV Ruhe	0,36*	0,35 n.s.	0,61*
BSA und TAMV Max	0,11 n.s.	0,34 n.s.	0,11 n.s.
BSA und TAMV Steigerung	-0,03 n.s.	0,15 n.s.	-0,16 n.s.
Alter und TAMV Ruhe	0,23 n.s.	0,35 n.s.	0,2 n.s.
Alter und TAMV Max	0,07 n.s.	0,13 n.s.	0,08 n.s.
Alter und TAMV Steigerung	-0,2 n.s.	-0,09 n.s.	-0,01 n.s.
6-MWT und TAMV Ruhe	0,17 n.s.	0,28 n.s.	-0,04 n.s.
6-MWT und TAMV Max	0,17 n.s.	0,20 n.s.	0,04 n.s.
6-MWT und TAMV Steigerung	0,14 n.s.	0,05 n.s.	0,06 n.s.

### 3.4.3 Korrelation von TAPSE und TAMV

TAPSE und TAMV zeigten eine starke positive Korrelation (siehe Tabelle 8). Bei gleicher TAPSE war die TAMV in der gesunden Vergleichsgruppe tendenziell höher (siehe Abbildung 8).

**Tabelle 8: Korrelation von TAPSE und TAMV.** Pearson Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \* zeigt Signifikanz; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TAMV: Tricuspid annular movement velocity, RHB: Rechtsherzbelastung, RVCR: Rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve, Max: Maximalbelastung.

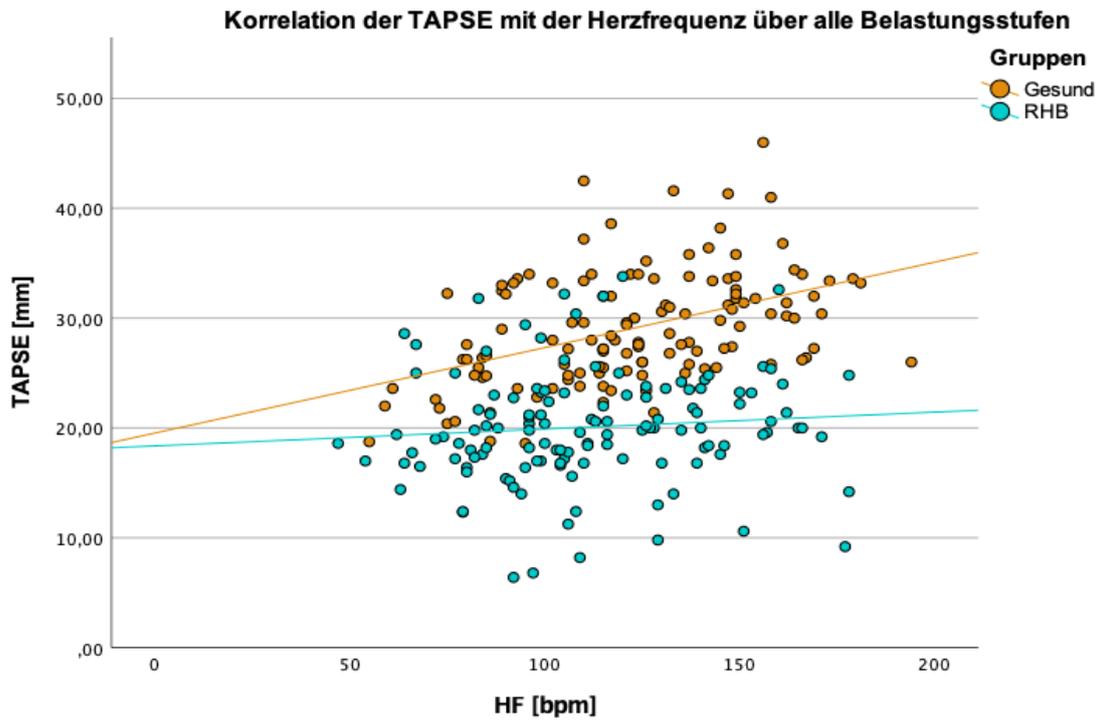
Korrelation [R]	Gesamt	RHB	Gesund
TAPSE gesamt und TAMV gesamt	0,86*	0,76*	0,82*
TAPSE Ruhe und TAMV Ruhe	0,92*	0,87*	0,85*
TAPSE Max und TAMV Max	0,87*	0,76*	0,75*
TAPSE RVCR und TAMV Steigerung	0,75*	0,71*	0,71*



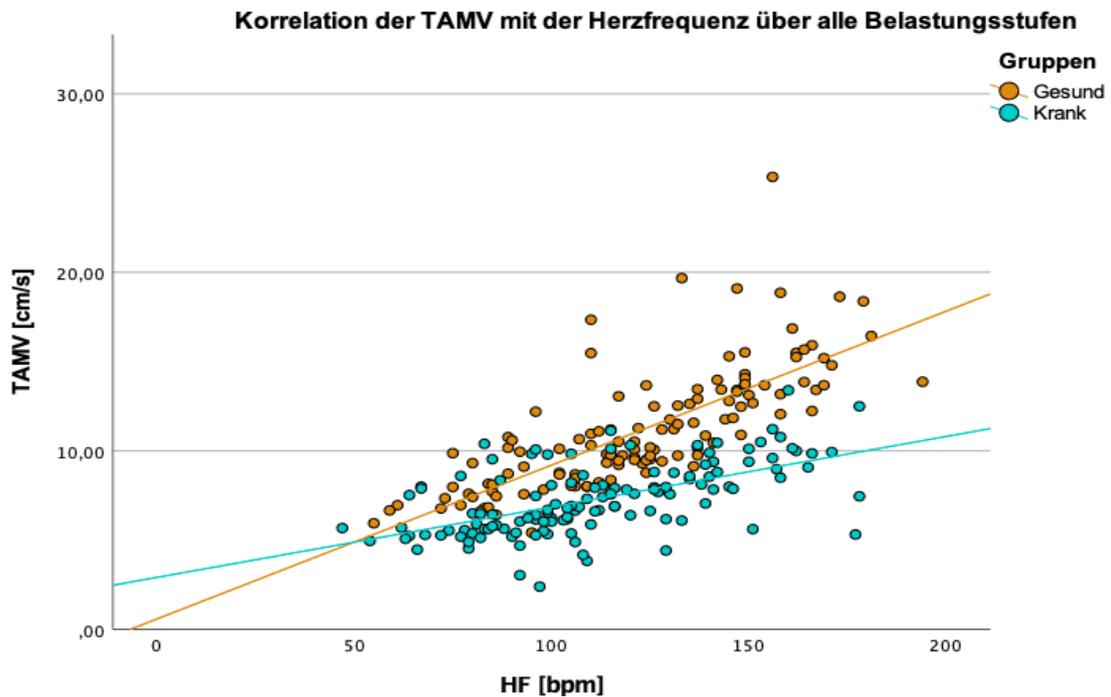
**Abbildung 8: Verteilung der TAPSE und TAMV Werte über alle Belastungsstufen.** TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TAMV: Tricuspid annular movement velocity, RHB: Gruppe mit Rechts-herzbelastung

#### 3.4.4 Korrelation der Zielgrößen mit der Herzfrequenz der Probanden

Bei Korrelation mit der Herzfrequenz der Probanden zeigte sich für die TAPSE nur eine schwache Korrelation in der gesunden Vergleichsgruppe ( $R=0,2$ ) (siehe Abbildung 9) und für die TAMV eine stärkere Korrelation in der Vergleichsgruppe ( $R=0,6$ ) als in der RHB Gruppe ( $R=0,3$ ) (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 9: Korrelation der TAPSE mit der Herzfrequenz (alle Belastungsstufen).** TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, RHB: Rechtsherzbelastung, HF: Herzfrequenz, bpm: beats per minute/Schläge pro Minute.



**Abbildung 10: Korrelation der TAMV mit der Herzfrequenz (alle Belastungsstufen).** TAMV: Tricuspid annular movement velocity, RHB: Rechtsherzbelastung, HF: Herzfrequenz, bpm: beats per minute/Schläge pro Minute.

### 3.4.5 Analyse der Belastungsuntersuchung

Bei sieben möglichen zu erreichenden Stufen erreichten beide Gruppen im Mittel das Maximum nicht. Auch wenn sich die Anzahl der bewältigten Stufen nicht signifikant unterschied, erreichten fünf Probanden (25%) der RHB Gruppe die höchste mögliche Stufe, bei der gesunden Vergleichsgruppe waren es 10 Probanden (52,6%).

Während die Herzfrequenz in Ruhe vergleichbar war, war die Gruppe der Probanden mit RHB unter subjektiver Maximalbelastung nicht in der Lage, die Herzfrequenz im gleichen Maße zu steigern wie die Vergleichsgruppe. Ebenso war die absolute erreichte Leistung bei den Kindern der Versuchsgruppe geringer, wenn auch nicht signifikant. Bezogen auf das Körpergewicht zeigte sich eine signifikant niedrigere Leistung der RHB Gruppe. In der zurückgelegten Strecke beim 6-MWT war kein Unterschied festzustellen. (Tabelle 9)

Bei drei Probanden der Versuchsgruppe wurde kein 6-MWT durchgeführt.

**Tabelle 9: Überblick über die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung.** Alle Werte Mittelwerte $\pm$ SD, Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , kgKG: Kilogramm Körpergewicht, bpm: Herzschläge pro Minute, \*zeigt Signifikanz.

	<b>Gesamt</b>	<b>RHB</b>	<b>Gesund</b>	<b>p</b>
<b>Anzahl Stufen</b>	4,7 $\pm$ 2	4,6 $\pm$ 1	4,9 $\pm$ 1	n.s.
<b>Maximale Leistung [W]</b>	81,7 $\pm$ 32	73,8 $\pm$ 30	91,0 $\pm$ 33	,08
<b>Maximale Leistung/ kgKG [W/kg]</b>	1,9 $\pm$ 1	1,6 $\pm$ 1	2,2 $\pm$ 1	,01*
<b>HF Ruhe [bpm]</b>	78,9 $\pm$ 14	77,0 $\pm$ 14	80,9 $\pm$ 12	n.s.
<b>HF Maximalbelastung [bpm]</b>	153,7 $\pm$ 23	145,8 $\pm$ 26	162,1 $\pm$ 16	,03*
<b>Strecke 6-MWT [m]</b>	573 $\pm$ 75	561 $\pm$ 72	583 $\pm$ 77	n.s.

**Tabelle 10: Korrelation der Zielgrößen.** Pearson Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \* zeigt Signifikanz; RHB: Rechtsherzbelastung, HFRuhe: Herzfrequenz in Ruhe, HFmax: Herzfrequenz unter Maximalbelastung, BSA: Körperoberfläche, Wmax: maximale Leistung in Watt, Wmx/kgKG: maximale Leistung pro Kilogramm Körpergewicht, 6-MWT: Strecke im 6-Minuten-Gehtest,

Korrelation [R]	Gesamt	RHB	Gesund
Bewältigte Stufen und Alter	0,36*	0,40 n.s.	0,34 n.s.
Bewältigte Stufen und Größe	0,46*	0,40 n.s.	0,52*
Bewältigte Stufen und Gewicht	0,45*	0,42 n.s.	0,54*
Bewältigte Stufen und BSA	0,47*	0,43 n.s.	0,55*
Bewältigte Stufen und 6-MWT	0,46*	0,46 n.s.	0,44 n.s.
Bewältigte Stufen und Wmax	0,87*	0,78*	0,96*
Bewältigte Stufen und Wmax/kgKG	0,46*	0,41 n.s.	0,47*
Bewältigte Stufen und HFRuhe	-0,01 n.s.	-0,05 n.s.	-0,02 n.s.
Bewältigte Stufen und HFmax	0,30 n.s.	0,44 n.s.	0,07 n.s.
6-MWT und Alter	0,09 n.s.	0,19 n.s.	-0,02 n.s.
6-MWT und Größe	0,29 n.s.	0,23 n.s.	0,32 n.s.
6-MWT und Gewicht	0,12 n.s.	0,04 n.s.	0,23 n.s.
6-MWT und BSA	0,18 n.s.	0,11 n.s.	0,25 n.s.
6-MWT und Wmax	0,46*	0,30 n.s.	0,46*
6-MWT und Wmax/kgKG	0,20 n.s.	0,10 n.s.	0,20 n.s.
6-MWT und HFRuhe	-0,13 n.s.	-0,26 n.s.	-0,03 n.s.
6-MWT und HFmax	0,09 n.s.	0,19 n.s.	-0,19 n.s.
Wmax und Alter	0,61*	0,76*	0,50*
Wmax und Größe	0,73*	0,79*	0,70*
Wmax und Gewicht	0,69*	0,81*	0,69*
Wmax und BSA	0,73*	0,83*	0,71*
Wmax und Wmax/kgKG	0,26 n.s.	0,01 n.s.	0,27 n.s.
Wmax und HFRuhe	-0,01 n.s.	-0,19 n.s.	0,09 n.s.
Wmax und HFmax	0,14 n.s.	0,09 n.s.	-0,02 n.s.
Wmax/kgKG und Alter	-0,30 n.s.	-0,38 n.s.	-0,33 n.s.
Wmax/kgKG und Größe	-0,33*	-0,43 n.s.	-0,42 n.s.
Wmax/kgKG und Gewicht	-0,44*	-0,51*	-0,46 n.s.
Wmax/kgKG und BSA	-0,42*	-0,50*	-0,45 n.s.
Wmax/kgKG und HFRuhe	-0,02 n.s.	0,13 n.s.	-0,25 n.s.
Wmax/kgKG und HFmax	0,58*	0,61*	0,51*
HFRuhe und Alter	-0,04 n.s.	-0,32 n.s.	0,33 n.s.
HFRuhe und Größe	-0,02 n.s.	-0,20 n.s.	0,19 n.s.
HFRuhe und Gewicht	-0,02 n.s.	-0,14 n.s.	0,20 n.s.
HFRuhe und BSA	-0,01 n.s.	-0,16 n.s.	0,21 n.s.
HFRuhe und HFmax	0,38*	0,49*	0,10 n.s.
HFmax und Alter	-0,17 n.s.	-0,35 n.s.	0,12 n.s.
HFmax und Größe	-0,23 n.s.	-0,13 n.s.	-0,55*
HFmax und Gewicht	-0,31 n.s.	-0,22 n.s.	-0,50*
HFmax und BSA	-0,28 n.s.	-0,20 n.s.	-0,49*

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 28.0.0.0 durchgeführt. Zunächst wurden alle Parameter auf Normalverteilung getestet. Hier zeigte der Kolmogorov-Smirnov Test für die Werte der TAPSE und TAMV keine Signifikanz. Nach Auswertung der Q-Q- Diagramme und Histogramme wurde jedoch für weitere Tests von einer Normalverteilung ausgegangen. Die weitere Analyse wurde mittels der Explorativen Datenanalyse, der Bivariaten Korrelation sowie dem t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

### **3.6 Ethikantrag**

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität München, stimmte der Durchführung der Studie am 27.08.2018 zu.

## 4 Diskussion

### 4.1 Kernaussagen

Wir konnten zeigen, dass die TAMV, berechnet als TAPSE/Zeit, einfach und reproduzierbar zu messen ist. Die TAMV war in unserer Untersuchung bei den Probanden mit Rechtsherzbelastung sowohl in Ruhe als auch unter Belastung niedriger als in der Vergleichskohorte. Eine niedrigere TAPSE bei Kindern und Jugendlichen mit RHB im Vergleich zu Gesunden konnten wir in unserem Kollektiv bestätigen (20, 23, 53, 87). Unter kontrollierter Belastung war ein Anstieg von TAPSE und TAMV in beiden Kohorten nachzuweisen. Bemerkenswert war die deutlich stärkere Diskrepanz dieser Steigerung zwischen den Gruppen für den neu definierten Parameter TAMV im Vergleich zur TAPSE (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7).

Kürzlich haben Ouyang et al. eine hohe Prävalenz von systolischer und diastolischer Dysfunktion bei asymptomatischen Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie ohne Einschränkung der RVEF in einer cMRT Studie gezeigt (88). Das bestätigt nochmal die Wichtigkeit der Suche eines Parameters, mit dem einfach und verlässlich ein Funktionsverlust frühzeitig erkannt werden kann. Hier sehen wir die TAMV unter Belastung als mögliche sinnvolle Ergänzung zu bestehender Diagnostik, wobei größere Untersuchungen notwendig sind, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu validieren und weitere Einsatzgebiete zu prüfen.

Die Ergebnisse unserer prospektiven Kohortenstudie mit 20 Kindern und Jugendlichen mit Rechtsherzbelastung (korrigierte Fallot Tetralogie und andere) und 19 gesunden Probanden zeigen, dass wir mit der TAMV einen neuen Parameter definiert haben, der, möglicherweise sensitiver als die TAPSE, unter Belastung eine Bewertung der rechtsventrikulären Reserve zulässt.

### 4.2 Auswahl der Teilnehmer

Die Zusammensetzung der Versuchsgruppe war inhomogen, was hauptsächlich der keinen Stichprobengröße geschuldet ist. Nichtsdestotrotz konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Rechtsherzbelastung bei oben genannter Versuchsgruppe und reduzierter TAPSE und TAMV in der Belastungsechokardiographie zeigen. Hier war eine genauere Differenzierung der Gruppen in Pulmonalklappenstenose- und -insuffizienz geplant. Aufgrund der ungleichen Subkohortengrößen haben wir uns jedoch gegen eine weitere Analyse in diesen Untergruppen entschlossen.

Die Familien der Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern haben häufig bereits eine Vielzahl an Untersuchungen und Krankenhausaufenthalten hinter sich, so dass wir die Erfahrung machten, dass diese Eltern häufig deutlich besorgter bezüglich der

Belastungsuntersuchung waren als die Eltern der gesunden Kinder. Daher ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Zusprache und Motivation durch die Eltern nicht auszuschließen.

### **4.3 Demografie**

Bei der Auswahl der Teilnehmer achteten wir nur bei der Rekrutierung der Vergleichsgruppe auf eine Auswahl beider Geschlechter zu gleichen Teilen. Auch bei der Auswahl der Probanden der Gruppe mit Rechtsherzbelastung (RHB) wäre ein gleicher Anteil von weiblichen und männlichen Probanden wünschenswert gewesen, war auf Grund der insgesamt geringen Anzahl möglicher Probanden in diesem Zeitraum jedoch nicht umsetzbar. Insgesamt sind komplexe Herzfehler in Deutschland häufiger bei männlichen Patienten zu finden (3). Insbesondere für die TAPSE ist jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied beschrieben (18), auch wir konnten einen solchen nicht nachweisen.

## **4.4 TAPSE in Ruhe und unter Belastung**

### **4.4.1 TAPSE in Ruhe**

Wir konnten bestätigen, dass die TAPSE bei Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie oder anderer rechtsventrikulärer Dysfunktion in Ruhe signifikant niedriger ist als bei ansonsten vergleichbaren gesunden Kindern. Dies wurde bereits unter anderem von Kostenberger et al. gezeigt (23). In ihrer Studie mit 110 Patienten mit TOF und 643 gesunden Probanden beschrieben sie altersabhängige Normwerte der TAPSE von  $21,7 \pm 1$  mm (19-24,7 mm) für gesunde Kinder zwischen 6 und 18 Jahren in Ruhe, im Mittel etwas geringer als in unserer Studie mit durchschnittlich 24,3 mm. Die Werte in dieser Untersuchung für TOF Patienten zwischen 6 und 18 Jahren von durchschnittlich 15,6 mm (13,6-18,0 mm) in Ruhe (23) waren ebenfalls im Mittel etwas geringer als in unserer Studie. Uysal et al. fand in einer Untersuchung an 480 türkischen Kindern zwischen 5 und 18 Jahren TAPSE Werte in Ruhe zwischen 20,1-25,9 mm (20).

### **4.4.2 TAPSE unter Belastung**

Vergleichswerte zu einem ähnlichen Kollektiv unter Belastung fehlen, jedoch existieren Werte in der Literatur für die TAPSE unter Belastung bei gesunden Probanden sowie bei erwachsenen TOF Patienten. Forton et al. führte eine Untersuchung der TAPSE in Ruhe und unter Maximalbelastung bei 80 gesunden Adoleszenten zwischen 12 und 22 Jahren durch und beschrieb TAPSE Werte in Ruhe von  $23 \pm 3$  mm bis zu  $34 \pm 3$  mm unter Maximalbelastung (87). Diese Werte sind mit den bei uns erhobenen vergleichbar. Ait-Ali et al. fand in einer Studie mit 123 TOF Patienten zwischen 10 und 53 Jahren TAPSE Werte von  $17,1 \pm 3,9$  mm in Ruhe und  $19,1 \pm 4,5$  mm unter Belastung mit maximaler Leistung von  $118,3 \pm 38,9$  W (53). Bei unseren Probanden mit RHB fanden wir eine größere Steigerung von  $17,2 \pm 4$  mm auf  $22,0 \pm 6$  mm mit maximaler Leistung von  $145,8 \pm 26$  W. Diese

Diskrepanz lässt sich gegebenenfalls durch die unterschiedliche Altersstruktur erklären. Auch Kingsley et al. fand eine reduzierte rechtsventrikuläre Kontraktilitätsreserve (RVCR) gemessen mit der TAPSE bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie. Am niedrigsten waren die Werte bei den Probanden mit einer Dilation des rechten Ventrikels (89), welche wir allerdings nicht untersuchten. Insgesamt sind die Studien auf Grund unterschiedlicher Patientenkollektive und unterschiedlicher Methodik jedoch schwer zu vergleichen.

In der Regenerationsphase erreichten die Werte der TAPSE nicht das gleiche niedrige Niveau wie in der Ruheuntersuchung vor Beginn der Belastung. Hier wäre eine längere Nachbeobachtungszeit von Nutzen, um eine weiterführende Aussage treffen zu können.

Auch wenn unsere Stichprobengröße eine abschließende Bestätigung nicht zulässt, geben unsere Daten weiterhin einen Hinweis auf einen nahezu linearen Anstieg der TAPSE unter Belastung in beiden Gruppen. Der Unterschied zwischen den Kohorten war auf allen Belastungsstufen signifikant unterschiedlich, nicht alle Probanden erreichten jedoch die höchste Stufe der Belastungsuntersuchung. Während es bei der gesunden Gruppe immerhin 52,6% schafften die höchste Stufe zu bewältigen, erreichten diese nur 25% der RHB Gruppe. Bei der anschließenden Analyse konnten wir jedoch keine ausreichende Erklärung durch Korrelation zwischen der Anzahl der bewältigten Stufen und dem Alter, der BSA, Größe oder Gewicht feststellen. Auch in anderen Studien erreichten Patienten mit korrigierter TOF niedrigere Belastungsstufen als die Kontrollgruppe (89).

Selbst unter maximaler Belastung, erreichte die RHB Gruppe nicht die absoluten TAPSE Werte der gesunden Gruppe in Ruhe, wie Tabelle 4 zu entnehmen ist. Das zeigt, dass die TAPSE ein sehr gut geeigneter Parameter ist, um gesund von krank zu unterscheiden. Trotzdem kommt zum Beispiel Aloia et al. zu dem Schluss, die TAPSE allein, sei kein ausreichender Parameter die rechtsventrikuläre Funktion bei Kindern mit korrigierten angeborenen Herzfehlern abzubilden (4).

#### **4.4.3 Einfluss von Herzfrequenz, Alter und Körperoberfläche auf die TAPSE**

Die Herzfrequenz zeigte keine eindeutige Korrelation mit den Werten der TAPSE in unserer Untersuchung.

Betrachtet man Untersuchungen bezüglich des Zusammenhangs von TAPSE und Herzfrequenz über verschiedene Altersstufen, lässt sich in der Literatur wiederholt eine inverse Korrelation der TAPSE mit Herzfrequenz bei Neugeborenen bis 18-Jährigen finden (19, 20). Dies führten die Autoren allerdings eher auf die physiologischen

Veränderungen im Kindesalter mit Anstieg der TAPSE und Reduktion der Herzfrequenz mit steigendem Lebensalter zurück.

Weiterhin korrelierte in unserer Studie die TAPSE in Ruhe und unter Belastung nur in der RHB Gruppe mit dem Alter. Keskin et al. fand dagegen auch bei gesunden Kindern und Jugendlichen eine Korrelation (90). Koestenberger et al. dagegen fand einen nicht-linearen Zusammenhang (18). Mit der BSA korrelierte die TAPSE bei uns in beiden Gruppen, unter Belastung wiederum stärker in der RHB Gruppe. Auch hier findet man in der Literatur Korrelationen bei gesunden Kindern (90). Die Analyse der Streudiagramme zur weiteren Beurteilung war in diesem Fall auf Grund der geringen Fallzahlen nicht sehr aufschlussreich.

## **4.5 TAMV in Ruhe und unter Belastung**

### **4.5.1 Machbarkeit der TAMV**

Der Parameter TAMV wurde von uns definiert, um zu untersuchen, ob dieser eine zur TAPSE vergleichbare Aussagekraft hinsichtlich der rechtsventrikulären Funktion besitzt und wie er sich unter Belastung verändert.

Bei allen Echokardiographie Bildern, bei denen die TAPSE gemessen werden konnte, konnte auch die TAMV zuverlässig errechnet werden. Dies war mit minimalem Mehraufwand verbunden und meist einfach durchzuführen sowie gut reproduzierbar.

Die Messung der TAMV zeigte folgende Schwierigkeiten: Die abgebildeten Kurven in der M-Mode Echographie waren teilweise nahezu Sinusförmig, teilweise mit zusätzlicher Welle oder flachem Verlauf zwischen den Wellen, so dass eine genaue Bestimmung der Messpunkte Training und Erfahrung bedurfte. Randständige Wellen waren teils nicht geeignet zur Erhebung der TAMV.

### **4.5.2 TAMV in Ruhe**

Zunächst konnten wir aufzeigen, dass die TAMV in Ruhe bei unserer Stichprobe gesunder Kinder und junger Erwachsener bei 7,55 cm/s lag. Bei den Probanden mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion lag sie bei 5,58 cm/s und somit signifikant niedriger. Hier schlagen wir einen Cut-off Wert von 6 cm/s vor, welcher in weiteren Studien validiert werden müsste.

### **4.5.3 TAMV unter Belastung**

Unter Belastung stiegen in beiden Gruppen die Werte deutlich. In der gesunden Vergleichsgruppe zeigte sich ein Anstieg auf mehr als 100% der Ruhewerte von im Mittel  $7,55 \pm 1,4$  cm/s auf  $15,32 \pm 3,3$  cm/s, während die Steigerung bei den Kindern mit RHB mit im Mittel ca. 62% von  $5,58 \pm 1,2$  cm/s auf  $9,08 \pm 2,1$  cm/s deutlich geringer ausfiel. Somit

scheint die Diskrepanz und damit Differenzierung zwischen den Gruppen, mit steigender Belastung besser möglich zu sein. Dies könnte insbesondere bei Patienten von Relevanz sein, die in Ruhe noch keine signifikante Verringerung der TAMV zeigen.

Diese erheblichen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen hinsichtlich der TAMV weisen auf ein großes Potenzial hin.

#### **4.5.4 Einfluss von Herzfrequenz, Alter und Körperoberfläche auf die TAMV**

Über alle Werte korreliert war ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und TAPSE nachzuweisen. Dies war jedoch nicht auf die einzelnen Belastungsstufen zu übertragen. Dafür kann eine unterschiedliche individuelle Belastung pro Belastungsstufe ursächlich sein.

Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter oder der Körperoberfläche und der TAMV zeigen. Dies könnte ein großer Vorteil des Parameters sein, da insbesondere im Kindes- und Jugendalter somit gegebenenfalls auf aufwändige altersgestaffelte Normwerttabellen verzichtet werden kann.

## **4.6 Vergleich von TAPSE und TAMV**

### **4.6.1 Durchführbarkeit und Anwendung**

Beide Parameter sind insbesondere im Vergleich zu anderen Standarduntersuchungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern schnell, einfach und nahezu ubiquitär durchführbar. Die Belastungsuntersuchung auf dem Ergometer wird von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler empfohlen und sollte daher in allen Zentren verfügbar und durchführbar sein (91).

Wir konnten zeigen, dass die TAMV ein sinnvoller Parameter für die Messung der rechtsventrikulären Kontraktilitätsreserve sein könnte, auf Grundlage dieser Pilotstudie kann jedoch nur von einer Ergänzung bisher verfügbarer Parameter durch die TAMV gesprochen werden. Die TAPSE dagegen wird schon flächendeckend angewandt. Da in die Werte der TAMV nicht nur die Strecke, welche der Trikuspidalklappenring zurücklegt, einfließt, sondern auch die benötigte Zeit, kann dies zu einer höheren Fehleranfälligkeit als bei Messung der TAPSE allein führen. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

### **4.6.2 Vergleich und Bedeutung der erhobenen Werte**

Betrachtet man den Verlauf von TAPSE und TAMV unter Belastung in Abbildung 6 und Abbildung 7, fällt auf, dass die TAMV nicht so linear wie TAPSE ansteigt, dafür aber viel steiler. Das zeigt auch die höhere Differenz zwischen den Gruppen, wenn die TAMV Steigerung auf die Ruhewerte bezogen (TAMV Steigerung/TAMV Ruhe) wird im

Vergleich zum Bezug der TAPSE RVCR auf die TAPSE Ruhewerte (TAPSE RVCR/TAPSE Ruhe), wie Tabelle 4 sowie Tabelle 6 zu entnehmen ist.

Die Werte beider Parameter korrelierten jedoch stark, in Ruhe mehr als unter maximal erreichter Belastung.

Interessanterweise zeigte die TAMV eine wesentlich stärkere Korrelation mit der Herzfrequenz als die TAPSE. Hier korreliert insbesondere die Steigerung der Herzfrequenz mit der Steigerung der TAMV. Das spricht dafür, dass bei schlechterer Fähigkeit die Herzfrequenz unter Belastung zu steigern als Zeichen einer eingeschränkten kardialen Anpassungsfähigkeit, auch die TAMV Steigerung vermindert ist, während über die TAPSE RVCR bei eingeschränkter Steigerung der Herzfrequenz keine Aussage gemacht werden kann.

Für die TAPSE in Ruhe existieren anerkannte Cut-off Werte lediglich für Erwachsene (92), ab wann von einer Funktionseinschränkung im Sinne einer EF Einschränkung gesprochen werden kann. Für die TAPSE unter Belastung sowie für die TAMV existieren bisher für Kinder und junge Erwachsene mit angeborenem Herzfehler und konsekutiver RHB keine verlässlichen Werte aus großen Studien, so dass es notwendig ist, diese zu erheben.

Abbildung 8 zeigt, dass über alle Belastungsstufen bei gleichen TAPSE Werten die TAMV Werte in der gesunden Gruppe tendenziell höher waren. Sollte sich dies in größeren Untersuchungen auch getrennt nach Belastungsstufen bestätigen, würde es die höhere Aussagekraft der TAMV gegenüber der TAPSE unter Belastung untermauern. Eine getrennte Darstellung nach Belastungsstufen war auf Grund der kleinen Stichprobe in dieser Untersuchung nicht sinnvoll.

## **4.7 Belastungsuntersuchung**

Auch wenn die Erhebung korrekter TAPSE Werte wenig von einer guten Bildqualität abhängt, fiel unter Belastung eine deutlich schlechtere Bildqualität auf als in Ruhe. Trotzdem konnten alle erforderlichen Ausmessungen durchgeführt werden.

## **4.8 Belastbarkeit der Probanden**

### **4.8.1 6-Minuten-Gehtest**

Die von den gesunden Probanden unserer Studie im Mittel erreichten  $583 \pm 77$  m im 6-Minuten-Gehtest stimmen gut mit Voruntersuchungen überein. Cacao et al. verglichen in einer Metaanalyse 12 Studien und fanden eine länderabhängige Spanne von  $470 \pm 59$  m bis  $677 \pm 62,2$  m (93). Daraus schließen wir, eine Kohorte gewählt zu haben, die eine normale Belastbarkeit im Kindesalter gut widerspiegelt. Dass auch die Kinder der

Versuchsgruppe normwertige Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest erreichten, zeigt einerseits die guten Ergebnisse der Fallot Korrektur bezogen auf alltägliche Belastbarkeit und legitimiert weiterhin die Belastungsuntersuchung zu einem gewissen Grad. In anderen Untersuchungen fanden zum Beispiel Feltez et al., signifikant verminderte Ergebnisse im 6-MWT bei Kindern mit korrigiertem zyanotischem Herzfehler. (94). Niedeggen et al. postulierte eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit unter einem Cut-off Wert von 450 m (95). Darunter fiel jedoch nur ein Patient der RHB Gruppe. Da wir in unserer Untersuchung die Veränderung von TAPSE und TAMV unter Belastung bei noch kompensierter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit untersuchen wollten, scheint das eine Bestätigung für die von uns erhobenen Werte im 6-MWT zu sein.

#### **4.8.2 Fahrrad Ergometrie**

Bei der Fahrrad Ergometrie dagegen waren weniger Probanden der Versuchsgruppe, wenn auch nicht signifikant, dazu in der Lage, die höchste Zielstufe zu erreichen. Dafür kann es mehrere Gründe geben:

Erstens waren unsere Probanden der Versuchsgruppe weniger Belastung durch regelmäßige sportliche Aktivität in der Freizeit gewohnt, wie unser Fragebogen zeigte. Dies hängt sicherlich mit Angst der Eltern vor einer zu starken Belastung ihres kranken Kindes zusammen, allerdings auch mit häufigen psychischen Begleiterscheinungen und -erkrankungen, die uns während der Durchführung der Studie auffielen. Generell ist eine Häufung psychischer Nebenerkrankungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern bekannt (96). Bei Erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern fand Maurer et al. psychische Begleiterkrankungen bei 8,7% der Probanden (97).

Als zweiten Grund lässt sich eine vorsichtigerer Versuchsdurchführung durch fehlende Verblindung bei den kardial vorbelasteten Probanden vermuten. So wäre es möglich, dass diese weniger zu Höchstleistungen motiviert wurden. Hier wurde von uns jedoch stark darauf geachtet, Probanden beider Gruppen gleich zu motivieren.

Drittens könnte eine allgemein niedrigere Belastungstoleranz bei asymptomatischen Kindern mit korrigierter Fallot Tetralogie für den Unterschied ursächlich sein (98).

Unserer Methodik geschuldet, untersuchten wir jedoch nicht die maximale Belastbarkeit der Probanden, sondern sprechen lediglich von der maximal erreichten Belastung in unserer Untersuchung. Diese konnte außer kardiopulmonal auch durch fehlende Muskelkraft oder verminderte Motivation reduziert sein.

Da nur 25% der RHB Gruppe die höchste Stufe 6 erreichten, bleibt zu diskutieren, ob diese zu hoch gewählt wurde. Da über die Hälfte der gesunden Probanden diese jedoch erreichten, ist dies am ehesten als Folge der eingeschränkten RV Funktion der RHB

Gruppe zu werten. Auch hier wäre ein größeres Probandenkollektiv notwendig, um die Aussagekraft zu erhöhen. Tabelle 10 zeigt lediglich eine schwache Korrelation zwischen der Anzahl der bewältigten Stufen und dem Alter, der Größe, dem Gewicht sowie der Körperoberfläche. Das spricht dafür, dass wir die Anpassung der Leistung pro Belastungsstufe an das Körpergewicht sinnvoll durchgeführt haben.

## 4.9 Indikationsstellung zur Re-Intervention

Wie bereits oben beschrieben, ist eines der primären Ziele im Follow-Up von Patienten mit Fallot Tetralogie und anderen angeborenen Herzfehlern mit Rechtsherzbelastung, möglichst lange die rechtsventrikuläre Funktion zu erhalten. Leider sind die bisher zur Verfügung stehenden bildgebenden Parameter, eine irreversible Einschränkung dieser zu erkennen, hauptsächlich deskriptiv. Es ist schwierig in großen randomisierten Studien den definitiven Wert einzelner quantitativer Variablen zu untersuchen, so auch der TAPSE und TAMV unter Belastung. Zunächst liegt das am mehrfach beschriebenen Patientenkollektiv, da es häufig schwierig ist, eine ausreichende Anzahl von Patienten mit RHB und fraglich erneutem Pulmonalklappenersatz in eine longitudinale Studie einzuschließen. Verschiedene Zentren verwenden nicht nur unterschiedliche Methoden des Pulmonalklappenersatzes, sondern auch unterschiedliche Materialien. Kann im besten Fall ein ausreichendes Follow-Up nach gelungener Intervention durchgeführt werden, hängt der Erfolg und die langfristige Lebensqualität und -erwartung allerdings nicht nur von der neuen Herzklappe ab, da es sich mehr um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

Nichtsdestotrotz ist jeder Parameter, der die Präzision der Beurteilung der verbleibenden rechtsventrikulären Funktion erhöht, hilfreich, insbesondere, wenn dieser wie TAPSE und TAMV leicht und sicher zu erheben ist.

## 4.10 Vergleich mit anderen Parametern

Die transthorakale Echokardiographie wird noch immer als wichtigste non-invasive Möglichkeit zur Beschreibung von RV Morphologie, Hämodynamik, ventrikulärer systolischer und diastolischer Funktion sowie Interventrikulärer Interaktion beschrieben. (99) Zur verlässlichen Analyse des RV in der Echokardiographie, sollte der Untersucher stets verschiedene Fenster und Ansichten nutzen und quantitative sowie qualitative Parameter messen. Dazu zählen bisher einerseits die RV und RA Größe, die RV Funktion gemessen durch FAC, DTI S', TAPSE und RIMP, der systolische Druck sowie das Volumen im RV und die dreidimensionale Echokardiographie (9, 92).

Im Folgenden hauptsächlich auf den Vergleich mit FAC und S' eingegangen werden.

Die Fractional Area Change (FAC) wird als  $(\text{end-diastolische Fläche} - \text{end-systolische Fläche}) / \text{end-diastolische Fläche} \times 100$  berechnet, und dient der Abschätzung der RV systolischen Funktion. Dabei spricht man bei Werten unter 35% von RV Dysfunktion. Zur Messung der benötigten Fläche muss der ganze RV eingesehen werden. Eine Verringerung des FAC Wertes ist dann aber ein unabhängiger Prädiktor der Herzinsuffizienz, des plötzlichen Herztods, Schlaganfall und Mortalität (17). Es gibt jedoch Untersuchungen zur fehlenden Aussagekraft bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern, insbesondere, wenn diese chirurgisch korrigiert wurden. Bei pädiatrischen Patienten mit PAH könnte ein FAC Wert unter 25% eine klinische Verschlechterung zeigen, jedoch seien die Werte schlechter reproduzierbar als die TAPSE und korrelierten gut mit der TAPSE (99) sowie RVEF (100). Kumar et al. fand bei pädiatrischen Patienten mit PAH eine Kombination aus der FAC mit einer erhöhten rechtsatrialen aktiven Entleerungsfraction als besten Voraussagewert für ein schlechtes Outcome (101). RV FAC war bei Agasthi et al. bei Erwachsenen mit milder und moderater RV Dysfunktion den Parametern S' und TAPSE überlegen (102). Korrelationen mit der TAMV müssen erst untersucht werden.

Als S' wird wie oben beschrieben, die maximale systolische Geschwindigkeit der Muskulatur im Bereich des Trikuspidalklappenrings laut Gewebedoppler (17) beschrieben, wobei eine Geschwindigkeit unter 10 cm/s eine Funktionseinschränkung des RV indiziert. (17) Während vor einigen Jahren diese Geschwindigkeit als vermutlich bester Parameter für die Abschätzung der RVEF in den Leitlinien beschrieben wurde (17), könnte die Akkuratessse, um das Ausmaß der systolischen Dysfunktion abschätzen zu können, jedoch niedriger liegen als bisher angenommen (102). Bei Agasthi et al. war in einer Untersuchung unter 500 Erwachsenen mit und ohne angeborene Herzfehler die TAPSE bei starker Einschränkung der Funktion akkurater (102). Bei einer Studie in utero zogen die Autoren die TAPSE der S' vor, da die notweniger Doppleruntersuchung schwieriger akkurat durchzuführen und fehleranfälliger war als die für die TAPSE benötigte M-Mode Echokardiographie. (103) Inwieweit das auf Kinder und Jugendliche mit RHB zu übertragen ist, kann nicht abschließend beurteilt werden. Auch hier wäre ein Vergleich mit der TAMV im Rahmen einer Studie wünschenswert.

Bei allen drei Parametern, TAPSE, S' und FAC steigt die Aussagekraft mit sich verschlechternder RV Funktion. Damit wird erneut das Problem der Quantifizierung von milder bis moderater Funktionseinschränkung bewusst (102), die jedoch für den richtigen Interventionszeitpunkt wichtig zu bestimmen ist. In einer aktuellen Studie von Ouyang et al. unter 100 asymptomatischen Kindern unter 10 Jahren mit rTOF war sogar bei erhaltener RVEF häufig ein signifikanter systolischer Funktionsverlust im cMRT

nachzuweisen (88). Aus diesen Gründen wird aktuell zur akkuraten Funktionsbestimmung die cMRT Untersuchung weiterhin empfohlen (102).

Hier kommt wieder die Rolle der Belastungsuntersuchung ins Spiel, um die RV Funktion artifiziell herauszufordern. Große randomisierte Studien, die die genannten Parameter unter Belastung vergleichen, fehlen allerdings.

#### **4.11 Limitationen**

Die Auswahl der Probanden war limitiert durch die Durchführung der Studie als Single-Center-Studie. Bei seltenen Erkrankungen wie der Fallot Tetralogie ist es schwierig und aufwändig große Stichproben zu erreichen. Im Rahmen dieser Pilotstudie kann die Stichprobengröße jedoch als ausreichend bezeichnet werden.

Das Matching der Probanden aus beiden Gruppen könnte besser sein, auf Grund zeitlicher Limitationen und Praktikabilität konnte jedoch mit der Untersuchung der gesunden Vergleichsgruppe nicht auf den Abschluss der Auswahl und aller Untersuchungen der Probanden der Versuchsgruppe gewartet werden, so dass das Matching eher auf einer zu erwartenden Verteilung der Demografie beruhte. Auch diese Limitation ist hauptsächlich der kleinen Stichprobengröße verschuldet. Trotzdem zeigte die statistische Untersuchung keine signifikanten Unterschiede bei der Zusammensetzung der Gruppen.

Die Erhebung korrekter Werte der TAPSE ist bis zu einem gewissen Grad von einer ausreichenden Bildqualität abhängig. Aus diesem Grund musste eine Probandin der gesunden Vergleichsgruppe ausgeschlossen werden, da ihre anatomischen Gegebenheiten keine geeigneten Schallfenster zeigten. Hier verbirgt sich weiterhin eine Fehlerquelle durch Messungenauigkeiten. In der Literatur ist allerdings eine geringe Abhängigkeit der TAPSE von der Bildqualität beschrieben (7).

#### **4.12 Bias**

Die Auswahl der Kohortenstichproben unterliegt einem Selection Bias, da nur Patienten eines Centers (Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum Großhadern), die im untersuchten Zeitraum vorstellig wurden, eingeschlossen wurden. Diese kamen aus unterschiedlichen Teilen Deutschlands, jedoch hauptsächlich aus Bayern. Da die Probanden der gesunden Vergleichsgruppe extra für die circa halbstündige Untersuchung ins Klinikum Großhadern kommen mussten, wurden hier Kinder und Jugendliche mit Wohnsitz in oder um München gesucht. Auf Grund der geringen Patientenzahlen mit den gesuchten Voraussetzungen, war ein anderes Vorgehen nicht möglich, auch wenn Unterschiede in der Belastbarkeit durch Wohnortunterschiede und damit verbundene unterschiedliche Freizeitaktivitäten möglich sind.

Eine Verblindung zur Vermeidung von Performance Bias war auf Grund der Fragestellung nicht möglich. Da gesunde Herzen mit solchen mit pathologischen echokardiographischen Zeichen verglichen wurden, wäre selbst bei Verblindung gegenüber dem Untersucher, der ein erfahrener Oberarzt war, eine Gruppenzugehörigkeit sofort aufgefallen. Auch die Operationsnarbe war ein kaum zu verbergendes Indiz der Gruppenzugehörigkeit zur Versuchsgruppe. Beiden Gruppen wurden jedoch die gleichen Anweisungen gegeben.

Möglichen Detection Bias wurde mit Pseudonymisierung der Untersuchungen entgegengewirkt.

### **4.13 Generalisierbarkeit**

Auf Grund der beschriebenen Limitationen der Studie, insbesondere der kleinen Stichprobe im Rahmen dieser Pilotstudie, muss eine Übertragbarkeit auf andere Studien und anschließend in den klinischen Alltag zunächst überprüft werden.

### **4.14 Ausblick in die Zukunft**

Die erzielten Ergebnisse dieser prospektiven Kohortenstudie lassen vermuten, dass sich bei unserm Kollektiv durch die TAMV unter Belastung eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion besser demaskieren ließ als durch Bestimmung der TAPSE unter Belastung. Große randomisierte Kohortenstudien zur Evaluation von Normwerten und Überprüfung der Ergebnisse dieser Doktorarbeit sind wünschenswert. Spannend wäre es, die hier gewonnen Erkenntnisse in einer größeren Studie mit cMRT Untersuchungen zu vergleichen, sowie die TAMV nach erfolgtem Pulmonalklappenersatz zu untersuchen. Gegebenenfalls können so Grenzwerte für verschiedene Patientengruppen erarbeitet werden, um dem idealen Zeitpunkt für einen Pulmonalklappenersatz bei Patienten, mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie und anderen das rechte Herz betreffenden angeborenen Herzfehlern, näherzukommen.

## Literaturverzeichnis

1. Brida M, Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: Past, present and future. *Acta Paediatr.* 2019;108(10):1757-64.
2. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-6.
3. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(6):787-93.
4. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *International Journal Of Cardiology.* 2016;225:177-83.
5. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008;117(13):1717-31.
6. Walker LA, Buttrick PM. The right ventricle: biologic insights and response to disease. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(1):22-8.
7. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiology Journal.* 2017;24(5):563-72.
8. Haddad F, Hunt Sharon A, Rosenthal David N, Murphy Daniel J. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation.* 2008;117(11):1436-48.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
10. Hoffmann R. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. Aachen: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; 2004.
11. Laser KT, Herberg U, Hofbeck M, Dähnert I, Vogt M, Krogmann O, et al. Qualitätsstandards für die Echokardiographie bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern. *Der Kardiologe.* 2014;8(3):231-43.
12. Hoette S, Creuzé N, Günther S, Montani D, Savale L, Jaïs X, et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung.* 2018;196(2):157-64.
13. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fandl A, et al. Tricuspid annular peak systolic velocity (S') in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart diseases, and in those with repaired

tetralogy of Fallot: echocardiography and MRI data. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(10):1041-9.

14. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010;23(5):465-95.

15. D'Alto M, Pavelescu A, Argiento P, Romeo E, Correia A, Di Marco GM, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in healthy subjects. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2017;34(1):61-8.

16. Goldberg DJ, French B, Szwaast AL, McBride MG, Paridon SM, Rychik J, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion correlates with exercise capacity in a cohort of patients with hypoplastic left heart syndrome after Fontan operation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2016;33(12):1897-902.

17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.

18. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *Journal Of The American Society Of Echocardiography: Official Publication Of The American Society Of Echocardiography.* 2009;22(6):715-9.

19. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):674-80.

20. Uysal F, Bostan Ö, Çil E. Determination of reference values for tricuspid annular plane systolic excursion in healthy Turkish children. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(5):354-9.

21. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlsberger B, Raith W, Avian A, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology.* 2011;100(1):85-92.

22. Halimic M, Terzic S, Kadic A, Begic Z, Vukas E, Misanovic V, et al. Right ventricular systolic longitudinal function in infants: correlation of TAPSE with gestational

age and body weight. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2018;7(2):8.

23. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot, patients with atrial septal defect, and age-matched normal subjects. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(1):67-75.

24. Fang F, Lam YY. TAPSE should be a routine clinical tool in assessing congenital heart diseases with right ventricular involvement. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1647.

25. Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, Kaluzay J, Jurkovicova O. Right ventricular systolic dysfunction and its prognostic value in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2015;70(4):387-93.

26. Giovanardi P, Tincani E, Maioli M, Tondi S. The Prognostic Importance of TAPSE in Early and in Stable Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7(1).

27. Mądry W, Karolczak MA, Myszkowski M. Critical appraisal of MAPSE and TAPSE usefulness in the postoperative assessment of ventricular contractile function after congenital heart defect surgery in infants. *J Ultrason*. 2019;19(76):9-16.

28. Avitabile CM, Whitehead K, Fogel M, Mercer-Rosa L. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Does Not Correlate With Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome After Fontan Palliation. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(7):1253-8.

29. Balasubramanian S, Smith SN, Srinivasan P, Tacy TA, Hanley FL, Chen S, et al. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Function in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatric Cardiology*. 2021;42(6):1394-404.

30. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young*. 2015;25(8):1473-81.

31. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenital Heart Disease*. 2012;7(3):250-8.

32. Harrington JK, Freud LR, Woldu KL, Joong A, Richmond ME. Early assessment of right ventricular systolic function after pediatric heart transplant. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(8):10.

33. Harrington JK, Richmond ME, Woldu KL, Pasumarti N, Kobsa S, Freud LR. Serial Changes in Right Ventricular Systolic Function Among Rejection-Free Children and Young Adults After Heart Transplantation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(8):1027-+.

34. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, Scarafile R, Gravino R, Salerno G, et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;14(9):648-58.
35. Huang SJ, Nalos M, Smith L, Rajamani A, McLean AS. The use of echocardiographic indices in defining and assessing right ventricular systolic function in critical care research. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):868-83.
36. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2143-9.
37. Orde S, Slama M, Yastrebov K, Mclean A, Huang S, [USIG] ColCMoAaNZCUSIG. Subjective right ventricle assessment by echo qualified intensive care specialists: assessing agreement with objective measures. *Crit Care*. 2019;23(1):70.
38. Lahham S, Lee C, Ali Q, Moeller J, Fischetti C, Thompson M, et al. Tricuspid Annular Plane of Systolic Excursion (TAPSE) for the Evaluation of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *West J Emerg Med*. 2020;21(2):348-52.
39. Hauck A, Guo R, Ivy DD, Younoszai A. Tricuspid annular plane systolic excursion is preserved in young patients with pulmonary hypertension except when associated with repaired congenital heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):459-66.
40. Zakaria D, Sachdeva R, Gossett JM, Tang X, O'Connor MJ. Tricuspid annular plane systolic excursion is reduced in infants with pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2015;32(5):834-8.
41. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41.
42. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):44.
43. Rabie Samra S, Gomaa A, Shaalan A. Assessment of acute pulmonary embolism outcome in hospital through Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion versus Pulmonary Embolism Severity Index score. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017;66(4):663-9.
44. Bolat İ. Preoperative Right Ventricular Echocardiographic Parameters Predict Perioperative Cardiovascular Complications in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ*. 2020;29(8):1146-51.
45. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, Shekar PS, Kling S, Shernan SK, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart Lung and Vessels*. 2015;7(2):151-8.

46. Alhamshari YS, Alnabelsi T, Mulki R, Cepeda-Valery B, Figueredo VM, Romero-Corral A. Right ventricular function measured by TAPSE in obese subjects at the time of acute myocardial infarction and 2year outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2017;232:181-5.
47. El-Rabat K, Bastwesy R, ELMeligy N, Farag S, Zakaria N. Predictors of complications among patients with acute inferior and right myocardial infarction. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2019;8(4):99-105.
48. Moustafa GA, Kolokythas A, Charitakis K, Avgerinos DV. Diagnostic Cardiac Catheterization in the Pediatric Population. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(2):155-62.
49. Chia EM, Hsieh CH, Pham P, Vidaic J, Xuan W, Leung D, et al. Changes in Right Ventricular Function with Exercise in Healthy Subjects: Optimal Parameters and Effects of Gender and Age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(12):1441-51.e1.
50. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grunig E, Saggat R, Lancellotti P, et al. Pulmonary Vascular Hemodynamic Response to Exercise in Cardiopulmonary Diseases. *Circulation*. 2013;128(13):1470-9.
51. Haddad F, Vrtovec B, Ashley EA, Deschamps A, Haddad H, Denault AY. The concept of ventricular reserve in heart failure and pulmonary hypertension: an old metric that brings us one step closer in our quest for prediction. *Current Opinion in Cardiology*. 2011;26(2):123-31.
52. Anjak A, López-Candales A, Lopez FR, Harris D, Elwing J. Objective measures of right ventricular function during exercise: results of a pilot study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2014;31(4):508-15.
53. Ait-Ali L, Siciliano V, Passino C, Molinaro S, Pasanisi E, Sicari R, et al. Role of stress echocardiography in operated fallot: feasibility and detection of right ventricular response. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(12):1319-28.
54. Kusunose K, Popovic ZB, Motoki H, Marwick TH. Prognostic Significance of Exercise-induced Right Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation-Cardiovascular Imaging*. 2013;6(2):167-76.
55. Bhatt SM, Wang Y, Elci OU, Goldmuntz E, McBride M, Paridon S, et al. Right Ventricular Contractile Reserve Is Impaired in Children and Adolescents With Repaired Tetralogy of Fallot: An Exercise Strain Imaging Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):135-44.
56. Sharma T, Lau EMT, Choudhary P, Torzillo PJ, Munoz PA, Simmons LR, et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reserve in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;45(3):700-8.
57. Massin MM. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(5):319-27.

58. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group - A statement from the American Heart Association Council on cardiovascular disease in the young, committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth. *Circulation*. 2006;113(15):1905-20.
59. McManus A, Leung M. Maximising the clinical use of exercise gaseous exchange testing in children with repaired cyanotic congenital heart defects - The development of an appropriate test strategy. *Sports Medicine*. 2000;29(4):229-44.
60. Shafer KM, Opatowsky AR, Rhodes J. Exercise testing and spirometry as predictors of mortality in congenital heart disease: Contrasting Fontan physiology with repaired tetralogy of Fallot. *Congenital Heart Disease*. 2018;13(6):903-10.
61. Mestre NM, Reychler G, Goubau C, Moniotte S. Correlation Between Cardiopulmonary Exercise Test, Spirometry, and Congenital Heart Disease Severity in Pediatric Population. *Pediatric Cardiology*. 2019;40(4):871-7.
62. Baden W, Hager A, Lammers A. Positionspapier zum 6-Minuten Gehtest der Arbeitsgruppe Belastungsuntersuchungen der DGPK. DGPK; 2018.
63. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2013;62(23):2155-66.
64. Weil J, Bertram H, Sachweh JS. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie; 2011.
65. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. *World Journal of Surgery*. 2010;34(4):658-68.
66. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374(9699):1462-71.
67. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal*. 2010;31(23):2915-57.
68. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, et al. Multimodality Imaging Guidelines for Patients with Repaired Tetralogy of Fallot: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(2):111-41.
69. Hazekamp MG, Kurvers MMJ, Schoof PH, Vliegen HW, Mulder BM, Roest AAW, et al. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;19(5):667-70.

70. Rommel JJ, Yadav PK, Stouffer GA. Causes and hemodynamic findings in chronic severe pulmonary regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(3):E197-E203.
71. Raj R, Puri GD, Jayant A, Thingnam SKS, Singh RS, Rohit MK. Perioperative echocardiography-derived right ventricle function parameters and early outcomes after tetralogy of Fallot repair in mid-childhood: a single-center, prospective observational study. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques.* 2016;33(11):1710-7.
72. Tatewaki H, Shiose A. Pulmonary valve replacement after repaired Tetralogy of Fallot. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;66(9):509-15.
73. Aguirrezabalaga JAM, Guisasola JS, Mendez RD, Veizaga AEE, Panizo DHV. Pulmonary regurgitation after repaired tetralogy of Fallot: surgical versus percutaneous treatment. *Annals of Translational Medicine.* 2020;8(15):10.
74. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000;356(9239):1403-5.
75. Haas NA, Vcasna R, Laser KT, Blanz U, Herrmann FE, Jakob A, et al. The standing of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgery in a non-preselected cohort with dysfunctional right ventricular outflow tract - Reasons for failure and contraindications. *Journal of Cardiology.* 2019;74(3-4):217-22.
76. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in Tetralogy of Fallot - QRS prolongation relates to right-ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden-death. *Circulation.* 1995;92(2):231-7.
77. van Huysduyven BH, Henkens IR, Swenne CA, Oosterhof T, Draisma HHM, Maan AC, et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot improves the repolarization. *International Journal of Cardiology.* 2008;124(3):301-6.
78. Martens T, François K, De Wilde H, Campens L, Demulier L, De Backer J, et al. QRS Duration During Follow-Up of Tetralogy of Fallot: How Valuable is it? Analysis of ECG Changes in Relation to Pulmonary Valve Implantation. *Pediatr Cardiol.* 2021.
79. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: A report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2006;19(12):1413-30.
80. Bhatt SM, O'Byrne ML, McBride M, Paridon SM, Goldmuntz E, Mercer-Rosa L. Chronotropic Response and Pulmonary Function are Associated with Exercise Performance in Children and Adolescents with Repaired Tetralogy of Fallot Independent of Cardiac Function. *Congenital Heart Disease.* 2020;15(2):101-15.

81. Sterrett LE, Ebenroth ES, Query C, Ho J, Montgomery GS, Hurwitz RA, et al. Why Exercise Capacity Does Not Improve After Pulmonary Valve Replacement. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(8):1395-402.
82. Driessen MMP, Leiner T, Sieswerda GT, van Dijk APJ, Post MC, Friedberg MK, et al. RV adaptation to increased afterload in congenital heart disease and pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205196.
83. Bar-Or O, Rowland TW. *Pediatric Exercise Medicine: From Physiologic Principles to Health Care Application: Human Kinetics*; 2004.
84. Hager A, Bjarnason-Wehrens B, Oberhoffer R, Hövels-Gürich H, Lawrenz W, Dubowy K-O, et al. *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Sport bei angeborenen Herzerkrankungen*. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie; 2015.
85. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left-ventricular dysfunction. *JAMA-J Am Med Assoc*. 1993;270(14):1702-7.
86. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098-.
87. Forton K, Motoji Y, Caravita S, Faoro V, Naeije R. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation and right ventricular-arterial coupling in healthy adolescents. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(6):688-94.
88. Ouyang RZ, Leng S, Sun AM, Wang Q, Hu LW, Zhao XD, et al. Detection of persistent systolic and diastolic abnormalities in asymptomatic pediatric repaired tetralogy of Fallot patients with preserved ejection fraction: a CMR feature tracking study. *European Radiology*. 2021;31(8):6156-68.
89. Kingsley C, Ahmad S, Pappachan J, Khambekar S, Smith T, Gardiner D, et al. Right ventricular contractile reserve in tetralogy of Fallot patients with pulmonary regurgitation. *Congenital Heart Disease*. 2018;13(2):288-94.
90. Keskin M, Kaya Ö, Yoldaş T, Karademir S, Örün UA, Özgür S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and mitral annular plane systolic excursion cardiac reference values in 1300 healthy children: Single-center results. *Echocardiography*. 2020;37(8):1251-7.
91. Lawrenz W, Dubowy K-O, Baden W, Hager A. *Positionspapier Ergometrie und Spiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen*. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler; 2019.
92. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, et al. *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. *Der Kardiologe*. 2020;14(5):396-431.

93. Cacao LA, de Santana-Filho VJ, Maynard LG, Gomes M, Fernandes M, Carvalho VO. Reference Values for the Six-Minute Walk Test in Healthy Children and Adolescents: a Systematic Review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(5):381-8.
94. Feltez G, Coronel CC, Pellanda LC, Lukrafka JL. Exercise capacity in children and adolescents with corrected congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(5):1075-82.
95. Niedeggen A, Skobel E, Haager P, Lepper W, Mühler E, Franke A. Comparison of the 6-minute walk test with established parameters for assessment of cardiopulmonary capacity in adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2005;15(4):385-90.
96. Umapathi KK, Sparks K, Dhanpalreddy H, Thavamani A, Murphy J, Awad S. burden of mental health disorders among older children and teenagers with congenital heart disease: a population-based analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;77(18\_Supplement\_1):501-.
97. Maurer SJ, Bauer UMM, Baumgartner H, Uebing A, Walther C, Tutarel O. Acquired Comorbidities in Adults with Congenital Heart Disease: An Analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *J Clin Med.* 2021;10(2).
98. Friedberg MK, Fernandes FP, Roche SL, Slorach C, Grosse-Wortmann L, Manlhiot C, et al. Relation of right ventricular mechanics to exercise tolerance in children after tetralogy of Fallot repair. *Am Heart J.* 2013;165(4):551-7.
99. Meinel K, Koestenberger M, Sallmon H, Hansmann G, Pieles GE. Echocardiography for the Assessment of Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease in the Young. *Diagnostics (Basel).* 2020;11(1).
100. Almeida-Morais L, Pereira-da-Silva T, Branco L, Timóteo AT, Agapito A, de Sousa L, et al. The value of right ventricular longitudinal strain in the evaluation of adult patients with repaired tetralogy of Fallot: a new tool for a contemporary challenge. *Cardiol Young.* 2017;27(3):498-506.
101. Kumar S, Vadlamudi K, Kaddoura T, Bobhate P, Goot BH, Elgendi M, et al. Active right atrial emptying fraction predicts reduced survival and increased adverse events in childhood pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology.* 2018;271:306-11.
102. Agasthi P, Chao CJ, Siegel RJ, Pujari SH, Mookadam F, Venepally NR, et al. Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques.* 2020;37(11):1792-802.
103. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Gomez O, et al. Value of annular M-mode displacement vs tissue Doppler velocities to assess

cardiac function in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.  
2013;42(2):175-81.

# **Anhang 1: Protokoll der Belastungsuntersuchung**

Belastungsergometrische Untersuchung  
für die Dissertation

**Die Bedeutung der TAPSE unter definierter Fahrrad-ergometrischer Belastung**  
–  
**Vergleich eines Normalkollektivs mit Patienten nach Korrektur einer**  
**Fallot'schen Tetralogie**

Aus der Abteilung für  
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Nikolaus Haas  
Doktorandin: Anna Magdalena Breitfeld

*Modifizierte Version für Kinder unter 40 kgKG*

Name des/der Probanden/Probandin: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Datum der Untersuchung: \_\_\_\_\_

## 1. Fragebogen

- Ausgefüllt und besprochen; angehängt

Datum, Unterschrift

---

## 2. Körperliche Untersuchung

- Untersuchung durchgeführt

Größe: \_\_\_\_\_ cm    Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Datum, Unterschrift

---

## 3. Ruhe EKG

- EKG angehängt

Datum, Unterschrift

---

## 4. Ruhe Echokardiographie

- Befund angehängt

Datum, Unterschrift

---

Der Proband/die Probandin \_\_\_\_\_ ,

geboren am \_\_\_\_\_

ist körperlich gesund und in der Lage, die Belastungsergometrie durchzuführen.

Datum, Unterschrift Arzt/Ärztin \_\_\_\_\_

## Fragebogen

Um sicherzustellen, dass sie bedenkenlos an unserer Studie teilnehmen können, bitten wir Sie, diesen Fragebogen gewissenhaft zu beantworten.

	Ja	Nein	Erläuterungen
Leiden Sie regelmäßig unter...			
... dicken Beinen?			
... Atemnot?			
... Herzrasen/Palpitationen?			
... Schwindel?			
... sonstigen Beschwerden? Bei Zustimmung bitte erläutern.			
<i>Wenn Sie bei der letzten Frage min. einmal „ja“ angekreuzt haben:</i>			
Hatten Sie in letzter Zeit oben genannte Beschwerden...			
... in Ruhe?			
... unter alltäglicher Belastung?			
... beim Sport?			
Treiben Sie regelmäßig Sport, wenn ja, wie häufig?			
Nehmen Sie Medikamente, wenn ja welche?			
Sind Sie schwanger?			
Sind folgende Erkrankungen bei Ihnen bekannt? <i>Bei Zustimmung bitte erläutern.</i>			
Herz-Kreislauf-Erkrankungen			
Diabetes			
Epilepsie/Krampfleiden			
Endokrine Erkrankungen			
Orthopädische Erkrankungen			
Wurden Sie bereits operiert? Bei Zustimmung bitte erläutern.			
Sind Sie aktuell gesund und fühlen sich in der Lage an einer Belastungsuntersuchung teilzunehmen?			
Datum, Unterschrift			

## 6-Minuten-Gehtest

\_\_\_\_\_m

Datum, Unterschrift

---

## Belastungsuntersuchung

### 1. In Ruhe

Bild beschriftet

4-Kammerblick

gespeichert

gespeichert

TAPSE min. 5 Herzschläge

HF: \_\_\_\_/min

TK-Anulus: \_\_\_\_mm

TAPSE mean:  
\_\_\_\_mm

TAPSE/Zeit: \_\_\_\_cm/  
s

### 2. nach 2 min Belastung (0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)

Bild beschriftet

4-Kammerblick

gespeichert

gespeichert

TAPSE min. 5 Herzschläge

HF: \_\_\_\_/min

TK-Anulus: \_\_\_\_mm

TAPSE mean:  
\_\_\_\_mm

TAPSE/Zeit: \_\_\_\_cm/

**3. nach weiteren 2 min Belastung (+0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  TK-Anulus: \_\_\_\_\_mm  
 gespeichert  TAPSE mean:  
\_\_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  TAPSE/Zeit: \_\_\_\_\_cm/

HF: \_\_\_\_\_/min

**4. nach weiteren 2 min Belastung (+0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  TK-Anulus: \_\_\_\_\_mm  
 gespeichert  TAPSE mean:  
\_\_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  TAPSE/Zeit: \_\_\_\_\_cm/

HF: \_\_\_\_\_/min

**5. nach weiteren 2 min Belastung (+0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  TK-Anulus: \_\_\_\_\_mm  
 gespeichert  TAPSE mean:  
\_\_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  TAPSE/Zeit: \_\_\_\_\_cm/

HF: \_\_\_\_\_/min

**6. nach weiteren 2 min Belastung (+0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

	5
--	---

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  gespeichert HF: \_\_\_\_/min  
 gespeichert  gespeichert TK-Anulus: \_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  gespeichert  gespeichert TAPSE mean: \_\_\_\_mm  
 gespeichert  gespeichert TAPSE/Zeit: \_\_\_\_cm/

**7. nach weiteren 2 min Belastung (+0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  gespeichert HF: \_\_\_\_/min  
 gespeichert  gespeichert TK-Anulus: \_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  gespeichert  gespeichert TAPSE mean: \_\_\_\_mm  
 gespeichert  gespeichert TAPSE/Zeit: \_\_\_\_cm/

**8. nach 2 min Cool-down (0,5W/kgKG = \_\_\_\_\_W)**

Bild beschriftet

- 4-Kammerblick  gespeichert  gespeichert HF: \_\_\_\_/min  
 gespeichert  gespeichert TK-Anulus: \_\_\_\_mm  
TAPSE min. 5 Herzschläge  gespeichert  gespeichert TAPSE mean: \_\_\_\_mm  
 gespeichert  gespeichert TAPSE/Zeit: \_\_\_\_cm/

Datum, Unterschrift

---

## Anhang 2: Ethikantrag



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Anna Magdalena Breitfeld  
Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie  
Klinikum Großhadern  
81377 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 440055191  
Telefax+49 (0)89 440055192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

27.08.2018 Hb /sc

Projekt Nr: **17-842** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Die Bedeutung der TAPSE unter definierter Fahrrad-ergometrischer Belastung - Vergleich eines Normalkollektivs mit Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie  
Antragsteller: Anna Magdalena Breitfeld, Prof. Dr. Nikolaus Haas, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Breitfeld,

besten Dank für Ihr Schreiben mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

### Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern. Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 26 BayDSG nicht ersetzt.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. Huber, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmayer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzl, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, PD Dr. Dr. H. Mückter, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

vorgelegte Unterlagen:

- Antrag vom 12.12.2017
- Initial unvollständig - nachgereichte Unterlagen Eingang 02.03.2018
- revidierte Unterlagen Eingang 24.08.2018.

## Anhang 3: Abstract zum Kurzvortrag bei der DGPK Jahrestagung 2020 in Wiesbaden

### Exercise related change of TAPSE and the tricuspid annular movement velocity in M-Mode Echocardiography in patients with corrected Tetralogy of Fallot

Breitfeld AM (1), Haas NA (1), Dietl M (1), Fischer M (1)

**Objectives:** There are poorly predictive parameters for an irreversibly right heart failure due to regurgitation and right ventricular (RV) dilatation common after Fallot's repair. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) has been proven as a good correlative to RV function. The aim of the study was to investigate the changes of the TAPSE and the TAPSE Velocity in echocardiographic assessment during exercise stress testing in these patients compared with healthy subjects.

**Methods:** 16 patients (12 male; mean age,  $13.13 \pm 6.46$  years) with asymptomatic impaired RV systolic function and 15 healthy subjects (5 male; mean age,  $14 \pm 6.79$ ) were enrolled. All subjects underwent a semisupine bicycle stress echocardiography (sBEE), up to six levels of resistance increasing every 2 minutes and 2 minutes of recovery. All participants started at 20 Watt (W), the increase was calculated with 0.5 W/kg body weight with a maximal increase of 20 W per stage. At 2 minutes at every stage an echocardiographic assessment consisting of a four-chamber view and the M-mode through the tricuspid valve were recorded. TAPSE and TAPSE velocity were measured. The mean value of five measurements at each stage was used. Differences between groups were tested using Mann–Whitney *U*-test with a critical value of  $U = 70$ . Statistical significance was assumed for  $p < 0.05$ . Data analysis was performed with SPSS.

**Result:** Data of both groups for TAPSE and gradient of TAPSE at rest, stage 7, peak load and recovery showed normal distribution. There was no significant difference in the amount of stages reached by both groups (mean,  $5.38 \pm 1.11$  vs.  $5.80 \pm 1.38$ ). The increase of both parameters from rest to peak load was significant higher in the healthy group (TAPSE: healthy group  $8.49 \pm 4.66$  mm, patients  $4.43 \pm 3.01$  mm,  $U$ -value = 66 ; TAPSE velocity: healthy group  $7.96 \pm 2.93$  mm/s, patients  $3.14 \pm 1.57$  mm/s,  $U$ -value = 11) with TAPSE velocity being the more sensitive parameter. (Cohens  $d$  TAPSE = 1.03, gradient of TAPSE = 2.05) The peak load stage showed the highest difference between groups in TAPSE and Gradient of TAPSE. Thus, the statistical significance of difference of TAPSE Velocity versus TAPSE alone increased with exercise in both groups.

**Conclusion:** Increase of TAPSE and TAPSE Velocity during sBEE was significant lower in patients after Fallot's repair. The more useful parameter to differentiate normal right-ventricular performance is TAPSE Velocity.

## **Bisherige Publikationen**

Poster: Breitfeld AM, Haas N, Fischer M. Exercise related change of TAPSE and the tricuspid annular movement velocity in M-mode echocardiography in patients with corrected tetralogy of fallot. AEPC Kongress 2020: ID 27020.

Kurzvortrag: Exercise related change of TAPSE and the tricuspid annular movement velocity in M-mode echocardiography in patients with corrected tetralogy of fallot. DGPK Jahrestagung 2020. Wiesbaden. Abstract Nummer 00102.

Publikation: Breitfeld AM, Haas NA, Dietl M, Fischer M. Exercise-Related change of TAPSE and the tricuspid annular movement velocity in M-Mode Echocardiography in patients with corrected Tetralogy of Fallot. Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68(S 02): S79-S101, DOI: 10.1055/s-0040-1705582

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Nikolaus Haas für die Möglichkeit zur Promotion in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin und gemeinsam mit Herrn Dr. Marcus Fischer für die hervorragende Betreuung und unermüdliche Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Weiterhin danke ich auch Herrn Dr. Alexander Roithmaier, der freundlicherweise mit Patienten seiner Praxis bei der Rekrutierung der Versuchsgruppe behilflich war.

Auch möchte ich dem gesamten Team der Kinderkardiologie im Klinikum Großhadern meinen Dank aussprechen, insbesondere Frau Elke Schmucker, die mir stets organisatorisch unterstützend zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank gegenüber allen freiwilligen Probandinnen und Probanden äußern, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern Iris und Carsten, meinem Partner Tom und meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen während des ganzen Prozesses dieser Doktorarbeit.

# Affidavit



## Eidesstattliche Versicherung

Breitfeld, Anna Magdalena

Name, Vorname

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

***Die Bedeutung der TAPSE und TAMV unter definierter Fahrrad-ergometrischer Belastung – Vergleich eines Normalkollektivs mit Patienten nach Korrektur einer Fallot´schen Tetralogie***

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.

Zürich, 29.04.2023

Ort, Datum

Anna Magdalena Breitfeld

Unterschrift Doktorandin