



## Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

**Autorinnen und Autoren:** Renate Oberhoffer-Fritz (München), Robert Dalla Pozza (München), Stephan Gerling (Regensburg), Martin Hulpke-Wette (Göttingen), Kai Rünenbrink (Frankfurt am Main), Reiner Buchhorn (Forchtenberg)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler am 11.02.2023

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin am 12.04.2023

### Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich .....	2
2. Methodik.....	2
3. Frühe Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen .....	4
3.1. Einleitung.....	4
3.2. Hintergrund.....	4
3.2.1. Pathogenese von Herz-Kreislaufkrankungen: Atherosklerose.....	5
3.2.2. Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Erfassung .....	6
3.2.2.1. Adipositas .....	6
3.2.2.2. Arterielle Hypertonie .....	7
3.2.2.3. Gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus .....	8
3.2.2.4. Hyperlipidämie .....	8
3.2.2.5. Rauchen.....	9
3.2.2.6. Bewegungsmangel.....	9
3.2.2.7. Umwelteinflüsse .....	9
3.2.2.8. Psychosoziale Einflüsse .....	11
3.2.2.9. Ernährung und Intestinales Mikrobiom .....	11
3.2.2.10. Chronische Erkrankungen in Kindheit und Jugend .....	13
3.2.2.10.1. Vaskulitiden am Beispiel Kawasaki Syndrom.....	13
3.2.2.10.2. Pädiatrisch Onkologische Erkrankungen .....	14
3.2.2.10.3. Angeborene Herzfehler .....	14
3.2.3. Pathogenese von Herz-Kreislaufkrankungen: Herzinsuffizienz .....	16
3.2.3.1. Risikofaktoren der Herzinsuffizienz und ihre Erfassung.....	16

4. Frühdiagnostische Verfahren klinisch inapparenter Herz-Kreislaufkrankungen .....	17
4.1. Nichtinvasive Surrogatmarker der Atherosklerose .....	17
4.1.1. Morphometrische vaskuläre Messmethoden .....	17
4.1.2. Funktionelle Vaskuläre Messmethoden.....	18
4.2. Neuere Frühdiagnostische Verfahren als möglicher Prädiktor späterer Herz-Kreislaufkrankungen.....	19
4.2.1. Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) .....	19
5. Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen .....	23
5.1. Lebensstilmaßnahmen.....	23
5.1.1. Bewegung.....	23
5.1.2. Ernährung.....	24
5.1.3. Medienkonsum.....	24
5.1.4. Schlaf.....	25
5.1.5. Stress .....	26
5.2. Besonderheit der Prävention in der Schwangerschaft.....	26
5.3. Besonderheiten der Prävention bei chronischen Erkrankungen .....	27
5.3.1. Kawasaki Syndrom .....	27
5.3.2. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS/ MIS-C) .....	28
5.3.3. Onkologische Erkrankungen .....	29
5.4. Präventions- und Beratungsprogramme.....	29
5.5. Screening-Programme.....	30
5.5.1. Neugeborenen SaO <sub>2</sub> -Screening.....	30
5.5.2. Weitere Screening Untersuchungen für kardiovaskuläre Risiken .....	31
5.6. Therapie von Risikofaktoren .....	31
6. Durchführung der präventiven Diagnostik und Therapie .....	31

## 1. Geltungsbereich

Diese Leitlinie beschreibt Maßnahmen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von der Fetalzeit bis zum Kindes- und Jugendalter.

## 2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Konsens-Verfahren:

1. Schriftlich per E-Mail Umlauf
2. Mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess.

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt:

**Tabelle 1:** Beschreibung der Empfehlungsgrade

Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche Markierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Text auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Wir möchten deshalb darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

### Abkürzungsverzeichnis:

AAP	American Academy of Pediatrics
ABDM	Ambulante 24 Stunden Blutdruckmessung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CVD	Herz-Kreislauf-Erkrankung
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
EKG	Elektrokardiographie
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
FMD	Flow-mediated vasodilation
HRV	Herzfrequenzvariabilität, <b>Heart</b> ratevariability
IMR	Intima-Media-Roughness
cIMT	Intima-Media-Dicke der A. carotis communis
JRA	Juvenile Rheumatoide Arthritis
MRT	Magnetresonanztomographie
KIGGS	Studie zur Kindergesundheit in Deutschland
KS	Kawasaki Syndrom
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RAS	Renin-Angiotensin-System
RHR	Ruhe Herzfrequenz
SDG	Ziele für nachhaltige Entwicklung
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
WHO	Weltgesundheitsorganisation

### 3. Frühe Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen

Diese Leitlinien sind abgefasst in Anlehnung an die American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood (2003), und an das Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung and Blood Institute (2012).

#### 3.1. Einleitung

Weltweit nehmen die nichtübertragbaren Erkrankungen, allen voran Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, zu. Mit Herzinfarkt und Schlaganfall sind sie für die höchste Mortalitätsrate und zahlreiche Komorbiditäten verantwortlich [1], führen zu Verlust der Lebensqualität, und sind der wichtigster Treiber von Kosten im Gesundheitssektor. Präventionsmaßnahmen zur Förderung eines gesunden Lebensstils können erfolgreich entgegenwirken. Die wichtigste und erfolgsträchtigste Zielgruppe für Präventionsmaßnahmen ist die der Kinder und Jugendlichen: sie bringen den höchsten und nachhaltigsten Ertrag hinsichtlich Gesundheit, Kognition und sozialer Kompetenz. [2]

Trotz des anerkannt hohen Stellenwertes einer frühen Prävention ist ihre gesellschaftliche und politische Wahrnehmung immer noch sehr limitiert. Mehr als 30 Jahre nach der Deklaration der Vereinten Nationen zum Recht auf Kindergesundheit in allen Aspekten (bio-psycho-sozial) sind eine nachhaltige Präventionsforschung und Präventionsangebote, eine zufriedenstellende interprofessionelle Versorgung, und Implementation vorhandenen Wissens in die Gesellschaft völlig unterrepräsentiert. Weltweit werden die Ziele für nachhaltige Entwicklung (SDG) der Vereinten Nationen gerade im Kinder- und Jugendbereich nicht erreicht. [3]

Kernaussage 1 Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention	
<b>Definition</b>	
Die kardiovaskuläre Prävention im Kindes- und Jugendalter dient der Verhinderung erworbener Herz-Kreislaufenerkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall im späteren Leben.	

#### 3.2. Hintergrund

Die hohe weltweite Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen beruht auf Risikofaktoren für Atherosklerose und Herzinsuffizienz.

### 3.2.1. Pathogenese von Herz-Kreislaufkrankungen: Atherosklerose

Atherosklerose bezeichnet die variable Kombination von Veränderungen der Gefäßwände, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen. Die Prävalenz atherosklerotischer Läsionen wurde in autopsischen Studien festgestellt. [4] Erste Ablagerungen in den Koronararterien fanden sich bereits bei rund 85% der 21-39-Jährigen bzw. bei 50% der 2-15-Jährigen; Fettstreifen („fatty streaks“) am Endothel der Aorta bei allen untersuchten Individuen. [4-6]

In der Pathogenese atherosklerotischer Veränderungen spielt die kontinuierliche und komplexe Interaktion von metabolischen, inflammatorischen und genetischen Faktoren eine große Rolle. [7-9] Initiale Läsionen auf endotheliale Niveau werden nicht mehr physiologisch durch endogene Reparaturmechanismen zeitnah aufgelöst, sondern führen zu einem schleichend progressiven, später sich selbst perpetuierendem Prozess zunehmender Destruktion der Gefäßwand- mit ihrer hieraus folgenden Verdickung und Reduktion der endothelialen Funktion. Dabei werden sowohl immunologische Mechanismen (veränderte Monozyten, aktivierte Makrophagen, erhöhte Inflammationsmediatoren wie z. B. IL6), metabolische Einflüsse (Hyperglykämien, Hypercholesterinämien) und mechanische Belastung (arterielle Hypertonie) als verantwortliche Größen genannt. Eine mögliche Verbindung dazu wurde zumindest im Mausmodell als kausal identifiziert. [10] Im menschlichen Organismus konnten derlei Veränderungen im Sinne einer Assoziation beobachtet werden; der Nachweis einer Kausalität steht noch aus.

Klinische Komplikationen progredienter Atherosklerose werden durch thrombotische Verschlüsse kleiner und größerer arterieller Gefäße auf der Grundlage atherosklerotischer Läsionen verursacht. Dazu gehören Erkrankungen der Koronararterien (Angina Pectoris, Myokardinfarkt), die periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie der ischämische zerebrale Insult. Diese sind im Kindes- und Jugendalter allerdings eine Seltenheit und im Wesentlichen auf besondere Risikogruppen beschränkt. [11] Andererseits zeigt sich, dass das Vorliegen atherosklerotischer Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter einen signifikanten Einfluss auf das spätere Risikoprofil des Erwachsenen hat. [12] Im Umkehrschluss konnten zahlreiche Studien den positiven Effekt von frühen Interventionen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen. [13,14]

Im Folgenden soll deshalb auf die Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen eingegangen werden.

## 3.2.2. Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Erfassung

### 3.2.2.1. Adipositas

In der Genese von Atherosklerose scheint die Rolle von Übergewicht und Adipositas nach heutigem Wissensstand zum Teil auf direkte Effekte zurückzuführen zu sein, zum Teil auch durch Folgeerkrankungen wie Hypertonie, Fettstoffwechselstörung oder Diabetes mellitus Typ 2 bedingt zu sein. Eine lineare Beziehung zwischen dem BMI und Markern atherosklerotischer Veränderungen wie der sonographisch gemessenen Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (cIMT) besteht bereits unterhalb der 85. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile für den Body-Mass-Index (BMI). [15] Auch moderates Übergewicht per se wird bereits mit Endotheldysfunktion assoziiert, welcher eine Schlüsselrolle in der Initiierung und im Unterhalten atherosklerotischer Umbauprozesse zuzukommen scheint. [16] Ein pathologischer Fettverteilungstyp (erhöhter Taillenumfang „waist circumference“ „waist-to-hip-ratio“; „waist-to-height-ratio“ [17], verglichen mit alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten) scheint selbst bei normalgewichtigen Kindern eine wichtige Rolle in der Determinierung des kardiovaskulären Risikos zu spielen. [18]

### Häufigkeit und Referenzwerte

Im Rahmen der ersten Erhebungswelle der deutschen KIGGS Studie (2003-2006) wurde bei 17.641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren eine Häufigkeit des Übergewichts von 15% und eine Adipositas bei 6,3% festgestellt. [19] Die Folgeerhebung der deutschen KIGGS Studie (2014-2017) zeigte eine Prävalenz von 15,4% für Übergewicht und 5,9% für Adipositas. [20]

BMI-Klassifizierung, nach [21]:

- **Übergewicht:** BMI Perzentile > 90- 97
- **Adipositas:** BMI Perzentile > 97- 99,5
- **Schwere Adipositas:** BMI Perzentile > 99,5

Die in Deutschland aktuell gebräuchlichsten BMI-Perzentilen für Kinder und Jugendliche wurden von Kromeyer-Hauschild et al. (2001) publiziert [22] und 2015 für die Altersgruppe 15-18 Jahre aktualisiert. [23] Sie basieren auf gepoolten Daten von 34.422 Probanden im Alter von 0-18 aus 17 Studien, die zwischen 1985 und 1999 in unterschiedlichen Regionen Deutschlands durchgeführt wurden. Dazu gehörten sowohl epidemiologische Studienmessungen, als auch Daten aus Vorsorge-Untersuchungen sowie Selbst-Angaben.

Da das erfragte Gewicht vom gemessenen Gewicht systematisch abweicht (Überschätzung des Gewichts in unteren Perzentilen und Unterschätzung in oberen Perzentilen) weisen diese Daten eine gewisse Verzerrung auf. Insgesamt wurden bei 2.717 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-18 Jahren das Gewicht und die Körperlänge lediglich erfragt. In insgesamt sieben der in die Perzentil-Erstellung eingebrachten Studien beruhen die Daten allein auf persönlichen Mitteilungen und wurden nicht publiziert (n=11.900). Bei den Längen- und Gewichtskontrollen, die der BMI-Berechnung zugrunde lagen, wurden die Messmethoden keiner Qualitätskontrolle unterzogen.

Im Jahr 1999 wurde eine weitere Arbeit über BMI-Perzentilen deutscher Kinder im Alter von 0-18 Jahren von Hesse et al. publiziert. [24] Insgesamt wurden hier 2.820 Kinder und Jugendliche im Zeitraum von 1978 bis 1993 untersucht. 2.327 der Studienteilnehmer wurden in Querschnittstudien, 493 in Longitudinalstudien verfolgt. Die Messmethoden waren standardisiert. Alle Probanden stammten aus Jena. 2011 wurden diese Daten nochmals statistisch, wie auch in der Arbeit von Kromeyer-Hausschild et al. (2001), mittels der Cole-Transformationsmethode neu berechnet und publiziert. Des Weiteren sind Referenzwerte von A. Prader aus Zürich sowie von Brandt-Reincken in Verwendung. [25,26] Eine differenzierte Präsentation der entsprechenden Kohorten findet sich in einer kürzlich erschienenen Publikation, daher wird an dieser Stelle auf eine detaillierte Bewertung verzichtet. [27]

### **Kritische Anmerkung:**

Aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume, aus denen die Perzentilen-Werte stammen sowie der unterschiedlichen Kohorten, welche der Perzentilen-Erstellung zugrunde lagen, ergeben sich je nach verwendeten Daten unterschiedliche Grenzwerte. Es sei darauf hingewiesen, dass die Leitlinien der damit befassten Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften derzeit die Verwendung der Perzentile von Kromeyer-Hausschild et al. (2001) trotz methodischer Schwächen empfehlen.

Die Berechnung des BMI sollte aktuell online auf internet-basierten Kalkulatoren erfolgen, z. B. auf: BMI4Kids-Adipositas Gesellschaft ([adipositas-gesellschaft.de](http://adipositas-gesellschaft.de)) oder Körper Perzentilen (z. B. „[pedz.de](http://pedz.de)“).

### **3.2.2.2. Arterielle Hypertonie**

An einer arteriellen Hypertonie, definiert als systolischer und/oder diastolischer Blutdruck über der 95. alters-, größen- und geschlechtsbezogenen Perzentile in mindestens drei verschiedenen Messungen, leiden rund 1-2% aller normalgewichtigen Kinder. Zur Messmethode und den

altersentsprechenden Referenzwerten wird auf die AWMF Leitlinie Hypertonie verwiesen. [28] Hypertonie führt in direkter Weise durch erhöhte mechanische Belastung zur Endotheldysfunktion und im weiteren Verlauf zu Atherosklerose. Es zeigte sich, dass die Blutdruckamplitude (v.a. in der kontinuierlichen Blutdruckmessung) den einzigen statistisch signifikanten Risikoparameter für die Erhöhung der cIMT als Risikoindikator der Atherosklerose darstellte. [29] Die Umrechnung absoluter Blutdruck-Werte in Perzentilen kann ebenfalls online erfolgen, z. B. auf „pedz.de“.

### 3.2.2.3. Gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus

Einteilung Blutzuckerspiegel nach Definition der WHO [30]:

- **Erhöhter Nüchtern-Blutzucker:** 100-125mg/dl
- **Gestörte Glukosetoleranz:** Plasma-Glucose 140-199mg/dl 2h nach 75g Glucose im Glukose-Toleranz-Test
- **Diabetes mellitus:** Nüchtern-Blutzucker  $\geq$  126mg/dl oder Plasma-Glucose  $\geq$  200mg/dl 2h nach 75g Glucose im Glukose-Toleranz-Test

Eine defekte Insulinsekretion (Diabetes mellitus Typ 1) oder defekte Insulinwirkung (Diabetes mellitus Typ 2) ist mit einer atherogenen Stoffwechsellage als metabolische Erkrankungen vergesellschaftet. [31] Dabei wird der Erhöhung des Plasmaspiegels von „small dense“-Lipoprotein-Partikeln eine führende Rolle zugeschrieben. [32] Derartige, in Struktur und elektrischer Ladung veränderte Lipidpartikel penetrieren in den subendothelialen Raum, reagieren mit den lokalen Proteoglykanen und können dort über Jahrzehnte persistieren. Zusätzlich führen rezidivierende Hyperglykämien zur vermehrten Bildung von „advanced glycation end-products“ (AGE), welche ihrerseits die Expression von Adhäsionsmolekülen auf endothelialer Ebene begünstigen und damit die Migration von Makrophagen und Monozyten in den subendothelialen Raum erleichtern. In Summe entsteht eine lipidreiche, durch Entzündungszellen umgebaute Plaque in der Gefäßwand.

### 3.2.2.4. Hyperlipidämie

Die aggressive Behandlung von Hyperlipidämien, im Besonderen von erhöhtem low-density-lipoprotein-Cholesterin, hat bei Erwachsenen zu einer signifikanten Senkung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität geführt. [33] Bei Kindern und Jugendlichen kann neben angeborenen Stoffwechseldefekten (z. B. familiäre Hypercholesterinämie) im Bereich des Lipid-Metabolismus eine Hyperlipidämie sekundär als Folge von Übergewicht oder von medikamentöser Therapie (z. B. Thiazide, Betablocker, Kortikosteroide, Kontrazeptiva)

auftreten. Details zu Prävalenz, Ursachen, Messmethodik und Referenzwerten finden sich in der Leitlinie Dyslipidämie der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS). [34] Ausgeprägte Hyperlipidämien führen bereits im frühen Kindesalter zu subklinischen atherosklerotischen Veränderungen: „fatty streaks“ und fibröse Plaques ließen sich bei Autopsien nachweisen. Dabei scheinen Hyperlipidämien eine direkt schädigende Wirkung auf das Endothel zu haben: „fatty streaks“ und lipidbeladene Makrophagen (Schaumzellen) stehen am Anfang weiterer struktureller Veränderungen. [35] Der positive Effekt von lipidsenkenden Maßnahmen auf Endothelfunktion bzw. atherosklerotische Veränderungen ist durch Studien belegt. [36]

### **3.2.2.5. Rauchen**

In den westlichen Ländern haben rund 14% der Schüler bereits im Alter von zehn Jahren ihre erste Zigarette geraucht; in Deutschland geben rund 7,4% aller Kinder und Jugendlichen im Alter von 11-17 Jahren an, aktuell zu rauchen. [37] Der negative Effekt des Aktivrauchens scheint durch eine veränderte Expression von Metalloproteinasen auf endothelialelem Niveau und die daraus folgende Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Eigenschaften vermittelt zu werden. Ein Zusammenhang zwischen Passivrauchen und gestörter Endothelfunktion konnte bei Jugendlichen ebenfalls nachgewiesen werden. [38] Bezüglich der Nutzung von E-Zigaretten kann derzeit aufgrund fehlender Daten keine Aussage über das kardiovaskuläre Risiko gemacht werden. Interessanterweise führt Shisha-Rauchen im kurzzeitigen Effekt zu denselben Veränderungen wie Rauchen (oxydativer Stress, Thrombozyten-Dysfunktion, Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz). [39]

### **3.2.2.6. Bewegungsmangel**

Der Mangel an physischer Bewegung ist ein derzeit noch unterschätzter Risikofaktor für die kardiovaskuläre Gesundheit. [40] Ein sitzender Lebensstil scheint zusätzliche negative Effekte auf die kardiovaskuläre Gesundheit zu haben. [41] Dabei ergeben sich aus diesen beiden Verhaltensweisen eine Reihe von negativen Effekten auf das weiße Fettgewebe sowie die Skelettmuskulatur, welche durch Adipokine, Myokine und Inflammationsmediatoren vermittelt werden. Eine Änderung des Lebensstils kann diese Auswirkungen umkehren.

### **3.2.2.7. Umwelteinflüsse**

Akut-toxische Effekte von Feinstaub umfassen Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems, oxydativem Stress, endothelialer Dysfunktion und Veränderungen in der Blutgerinnung. [16] Dies wurde besonders für kleine Feinstaubpartikel (< 2,5µm Durchmesser,

z. B. in Diesel-Abgasen) nachgewiesen. [42] Ungenügender Schlaf (< 7h/Nacht), Schlafentzug sowie Schichtarbeit mit wechselnden Tagesrhythmen führen zur endokrinen Dysfunktion des Fettgewebes und damit zu deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko, sodass aus kardiovaskulärer Sicht eine Schlafdauer von gut acht Stunden für Erwachsene empfohlen wird. [43]

Gemäß Jugendschutzgesetz §14 Nachtruhe dürfen Jugendliche unter 16 Jahren nur in der Zeit von 6 bis 20 Uhr beschäftigt werden. Ausnahmen gibt es für folgende Arbeitsstätten: Gaststätten- und Schaustellergewerbe bis 22 Uhr, Schichtbetrieb bis 23 Uhr, Landwirtschaftsbetrieb ab 5 Uhr oder bis 21 Uhr, und Bäckereien und Konditoreien ab 5 Uhr.

Die Umwelt spielt bereits vor Geburt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose, denn schon im Mutterleib wird das Risiko für spätere kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen des Ungeborenen gebahnt. Diese sogenannte fetale Programmierung von Gesundheit und Krankheit nach David Barker [44] zeigte zunächst, dass ein niedriges Geburtsgewicht eine höhere Mortalität im Erwachsenenleben mit sich bringt. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen, dass dies auf einer höheren Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und Adipositas sowie erhöhter Gefäßsteifigkeit und metabolischer Veränderungen beruht. [45] Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht weisen schon sehr früh im Alter von 4-6 Jahren Funktionsstörungen der Gefäßregulation auf, die u.a. mit erhöhten Inflammationswerten einhergehen. [46] Ebenfalls erhöht sich das spätere Risiko der weiblichen Kinder für einen Gestationsdiabetes. [47] Ein niedriges Geburtsgewicht kann durch maternales Untergewicht, aber auch Plazentainsuffizienz und Präeklampsie bedingt sein. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Geburtsgewicht und späteren kardiometabolischen Erkrankungen weisen Erkenntnisse auf eine u-förmige Beziehung hin. So wird, bedingt durch fetale und maternale Faktoren, nicht nur bei niedrigem, sondern auch bei erhöhtem Geburtsgewicht ein Zusammenhang zu späteren kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet. [48,49]

Auch eine Fehl- oder Überernährung und das resultierende maternale Übergewicht stellen ein hohes Risiko für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen des Kindes dar- und dies ist von zunehmender Prävalenz: derzeit sind etwa 47% aller Frauen übergewichtig oder adipös, bei 18-29-jährigen Frauen liegt die Prävalenz bei 26,2% und in der Gruppe der 30-44-Jährigen Frauen bei 41,5%. [45] Damit erhöht sich das Risiko für das Kind im späteren Lebensabschnitt, selbst übergewichtig oder adipös zu werden. [50] Dementsprechend treten früher Stoffwechsel-Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder metabolisches Syndrom auf, was wiederum das Risiko für ein beschleunigtes Altern des Gefäßsystems bedingt. Neuere Arbeiten zeigen auch

bei Kindern nach künstlichen Reproduktionsmaßnahmen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, z. B. durch eine höhere Prävalenz arterieller Hypertension. [51]

### **3.2.2.8. Psychosoziale Einflüsse**

Psychosozialer Stress führt zu einer chronischen Erhöhung von Stresshormonen wie z. B. Plasma-Cortisol. Eine Kaskade von Signaltransduktoren führt anschließend zur Akkumulation von viszeralem Fettgewebe, peripherem Muskel- und Protein-Katabolismus sowie Insulin-Resistenz. Im Mausmodell konnte nach acht Wochen Stress-Exposition eine deutliche Instabilität atherosklerotischer Plaques dargestellt werden. [52] Der Zusammenhang zwischen Stress und vaskulären Veränderungen wie z. B. endothelialer Dysfunktion und vaskulärer Inflammation ist wohl belegt. [53]

### **3.2.2.9. Ernährung und Intestinales Mikrobiom**

Studien zum Einfluss der Ernährung auf das kardiovaskuläre Risiko bei Kindern liegen für die DASH-Diät vor („Dietary Approach to Stop Hypertension“). [54] Bei der DASH-Diät handelt es sich um eine Ernährung mit folgender Zusammenstellung: Geringer Gehalt an Fleisch, Gesamtfett und Cholesterin, gesättigten Fettsäuren und gesüßten Getränken, sowie niedrige Kochsalzzufuhr; hoher Gehalt an Protein, Fisch, Geflügelfleisch, Vollkornprodukten, Ballaststoffen, Kalium, Calcium und Magnesium. Diese Nahrungszusammenstellung entspricht der der Mittelmeerkost und ist unter anderem von der Deutschen Hochdruckliga empfohlen. Auch für Kinder gibt es inzwischen entsprechende Studien. [55,56]

Auch Getränke mit hohem Koffeingehalt (ungewohnter akuter hoher Kaffeegenuss und Energydrinks mit Überschreiten der täglichen Koffeinmenge von 3mg Koffein/kg Körpergewicht) führen wegen ihrer direkten blutdrucksteigernden Wirkung zu einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil. Dies gilt auch für Getränke mit Alkohol, welche zum einen über ihren Kaloriengehalt zum anderen aber auch bei einem erhöhten täglichen Alkoholkonsum durch Aktivierung von Cortisol und ACTH zur Hypertonie-Entwicklung beitragen können. Schließlich führt ein regelmäßiger Drogenabusus (z. B. Kokain, Ecstasy und Amphetamine) ebenfalls über neuroendokrine Mechanismen zu erhöhtem Blutdruck und kann damit das kardiovaskuläre Risiko nachhaltig erhöhen. Übermäßiger regelmäßiger Salzkonsum und exzessiver wiederholter Glycyrrhizin-Konsum (z. B. Lakritze) haben das Potential, eine Hypertonie zu induzieren oder eine bestehende Hypertonie zu verschlechtern.

Ein Zusammenspiel zwischen dem Mikrobiom im Magen-Darm-Trakt und der kardiovaskulären Gesundheit konnte in den letzten Jahren beobachtet werden. So führt eine Veränderung in der physiologischen Zusammensetzung des individuellen Mikrobioms zu erhöhter Permeabilität der

Darmschleimhaut mit darauffolgender Einwanderung von Bakterien und deren molekularen Produkten in das Kreislaufsystem. [16,57] Dies gilt für Erwachsene, vorerst gibt es dazu keine Aussage für Kinder. Ein pro-inflammatorischer Status entsteht, welcher seine pro-atherogene Aktivität auch durch das erhöhte Aufkommen von kurzkettigen Fettsäuren entfalten kann. Eine physiologische Ernährung kann diese Entwicklung umkehren.

## Kernaussage 2 Leitlinie kardiovaskuläre Prävention



### Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Kindern hat einen signifikanten Einfluss auf das spätere Risikoprofil des Erwachsenen.
- Adipositas stellt einen der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren dar; es besteht eine lineare Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und vaskulären Markern wie der Intima-media-Dicke der Arteria carotis communis.
- Auch bei Normalgewichtigen kann ein pathologischer Fett-Verteilungstyp das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.
- Arterielle Hypertonie stellt einen singulären kardiovaskulären Risikofaktor dar.
- Erhöhter Nüchtern-Blutzucker, pathologische Glukosetoleranz sowie Diabetes mellitus sind mit atherogener Stoffwechsellage vergesellschaftet.
- Ausgeprägte Hyperlipidämien wie z. B. im Zuge einer familiären Hypercholesterinämie führen bereits im Kindes- und Jugendalter zu atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße.
- Sowohl aktives als auch passives Rauchen führt über eine Störung der Endothelfunktion zu einer atherogenen Stoffwechsellage.
- Bewegungsmangel ist ein noch immer unterschätzter kardiovaskulärer Risikofaktor.
- Umwelteinflüsse, wie z. B. die Feinstaub-Exposition, spielen für die Atherogenese ebenfalls eine Rolle und können schon intrauterin relevant sein.
- Das intrauterine Milieu wirkt sich durch die fetale Programmierung auf das kardiovaskuläre Risiko des Ungeborenen aus.
- Ein zu niedriges oder erhöhtes Geburtsgewicht kann das kardiovaskuläre Risiko des Kindes steigern.
- Das kardiovaskuläre Risiko wird bereits in der Kindheit durch psychosoziale Faktoren beeinflusst.
- Ernährung und intestinales Mikrobiom spielen ebenfalls eine Rolle in der Atherogenese.

### **3.2.2.10. Chronische Erkrankungen in Kindheit und Jugend**

#### **3.2.2.10.1. Vaskulitiden am Beispiel Kawasaki Syndrom**

Gefäßentzündungen können zu einer chronischen Veränderung der vaskulären Struktur und Funktion führen. Sie finden sich im Kindes- und Jugendalter bei den folgenden Erkrankungen: Kawasaki-Syndrom (KS), Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) nach SARS-CoV-2-Infektion, Takayasu-Ateriitis, Moyamoya-Erkrankung, Juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) und des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Exemplarisch soll hier das KS als bekannteste Erscheinungsform einer Vaskulitis im Kindes- und Jugendalter besprochen werden. [58]

Das KS gilt als idiopathische Vaskulitis, die kleine oder mittlere arterielle Gefäße des ganzen Körpers und häufig auch die Koronararterien betrifft [59] und ist die häufigste erworbene Herzerkrankung bei Kindern in Industrieländern. [60] Die Ursache des KS bleibt unbekannt. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Entstehung eines KS durch konventionelle Erreger (bakteriell und viral) getriggert wird. [61] Es kommt zur Aktivierung des Immunsystems mit hohen Werten für neutrophile Granulozyten, Interleukin (IL)-1, IL-6, Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), neutrophile Elastase und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). [62] Diese Kaskade von Ereignissen führt zur Proliferation der Intima, zur Zerstörung der inneren Tunica elastica und konsekutiv zur aneurysmatischen Erweiterung des Gefäßes. [63]

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung des KS haben die Inzidenz der hierdurch erworbenen Erkrankungen der Koronararterien von 25% auf 5% gesenkt. Kinder und Jugendliche mit KS neigen zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion [64], Gefäßsteifigkeit und einem pro-atherogenem Lipidprofil. [65] Im Spätstadium des KS sind Marker der Atherosklerose wie endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress, erhöhte Werte von hochsensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP)/C-reaktivem Protein (CRP) und inflammatorische Zytokine beobachtet worden. [66] Als potentielle Mechanismen einer beschleunigten Atherosklerose werden zum einen eine strukturelle und funktionelle Gefäßschädigung durch das akute KS selbst, zum anderen eine persistierende Vaskulitis und weitere Risikofaktoren (z. B. Lipidprofil, Lifestyle, etc.) gesehen. [67] AWMF Leitlinien zu Kawasaki wurden bereits veröffentlicht und können als weiterführende Literatur hilfreich sein. [58]

Die Intima-media-Dicke der Arteria carotis communis ist als nichtinvasiver Marker für eine Atherosklerose bei Erwachsenen etabliert. Einige Studien zeigten, dass die mittlere cIMT bei KS-Patienten signifikant höher war als bei Kontrollpersonen. [68] Gopalan et al. (2018) stellten fest, dass bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 6,9 Jahren, die mittlere cIMT bei Patienten mit KS höhere Werte aufzeigte, als bei Patienten ohne KS. KS-Patienten mit

bestehenden koronaren Aneurysmen gelten als Hochrisikopatienten, und Patienten mit Z.n. Aneurysmen haben ein mittleres Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen. [69]

### **3.2.2.10.2. Pädiatrisch Onkologische Erkrankungen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste nicht-maligne Todesursache bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter dar [70,71], obwohl derartige Erkrankungen und kardiale Dysfunktionen häufig lange asymptomatisch bleiben. [72] Die Sterberate aufgrund von Herzerkrankungen ist bei dieser Gruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bis auf das Achtfache erhöht. [73] Zu den häufigsten therapiebezogenen Risikofaktoren für die Entwicklung kardialer Spätfolgen (3,4 bis 5,5% kardiale Komplikationen 40 Jahre nach pädiatrischer Krebserkrankung [74]) zählt die Behandlung mit Anthrazyklinen aufgrund ihrer kardiotoxischen Wirkung sowie die kardiale Bestrahlung. [75-77] Etwa 60% der Kinder und Jugendlichen erhalten im Laufe ihrer Therapie Anthrazykline und gegebenenfalls eine Bestrahlung des Herzens. [78] Die (anthrazyklin-induzierte) Kardiomyopathie stellt abhängig von der Anthrazyklindosis und der Bestrahlungsdosis die bedeutendste Auffälligkeit dar. [72,79] Die deutlich belegte körperliche Inaktivität Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter [80,81] kann zusätzlich zu therapiebedingten Faktoren mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sein. [82] Myokardiale Dysfunktionen werden als mögliche Folge der körperlichen Inaktivität in Kombination mit einer in der Behandlung notwendigen Applikation von Anthrazyklinen diskutiert. [82-84] Zudem kann neben einer Einschränkung der Herzfunktion die arterielle Gefäßsteifigkeit sowie die Endothelfunktion durch Anthrazykline negativ beeinflusst werden. [85,86] Zentraler systolischer Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit liefern weitere Informationen zur Gefäßfunktion [87,88], vor allem Langzeit-EKG in Rahmen des Monitorings der myokardialen Dysfunktion.“ [89]

### **3.2.2.10.3. Angeborene Herzfehler**

Für eine Vielzahl angeborener Herzfehler ist ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt, insbesondere bei Linksherzobstruktionen. Ganz grundsätzlich sollten Menschen mit angeborenem Herzfehler den WHO Empfehlungen zu ausreichender Bewegung entsprechen, und sich ebenso wie Menschen ohne Herzfehler ausgewogen ernähren.

**Tabelle 2:** Risiko für durch Atherosklerose bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen bei einer Auswahl angeborener Herzfehler, modifiziert nach [90].

	<b>Koronare Herzkrankheiten</b>	<b>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	<b>Periphere Gefäßerkrankungen</b>
Bikuspide Aortenklappe	Potenzielles Risiko nach Ross-Verfahren mit Reimplantation von Herzkranzgefäßen	Kein erhöhtes Risiko	Erhöhtes Risiko durch Aortenaneurysma
Aortenisthmusstenose	Erhöhtes Risiko bei Bluthochdruck	Erhöhtes Risiko bei Bluthochdruck und/ oder intrakraniellen Aneurysmen	Erhöhtes Risiko durch Res /Re-Isthmusstenose
Fallot-Tetralogie	Erhöhtes Risiko durch Koronaranomalien		Erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit Aortendilatation
TGA	Erhöhtes Risiko durch Koronaranomalien, bei Z.n.switch OP durch proximale Intimaverdickung der Coronarien	Kein erhöhtes Risiko	Erhöhtes Risiko in Folge veränderter Flussprofile der neo-aortalen Gefäßarchitektur (Gothic Arch) <sup>[91]</sup>
Univentrikuläres Herz (nach Fontan-OP)	Erhöhtes Risiko durch Koronaranomalien		Erhöhtes Risiko durch veränderte Flussprofile bei Aortenbogenrekonstruktionen <sup>[91]</sup>
Angeborener zyanotischer Herzfehler	Potenziell geringeres Risiko aufgrund Zyanose bedingter endothelialer NO-Aktivierung	Erhöhtes Risiko im Falle von sekundärer Polyglobulie	Erhöhtes Risiko im Falle von sekundärer Polyglobulie

TGA = Transposition der großen Arterien; NO= Stickstoffmonoxid

### Kernaussage 3 Leitlinie kardiovaskuläre Prävention

#### Chronische Erkrankungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko



- Vaskulitiden können zu einer chronischen Veränderung der Gefäßwandstruktur und -funktion führen.
- Bei Überlebenden einer onkologischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste nicht-maligne Todesursache dar.
- Für eine Vielzahl von angeborenen Herzfehlern ist ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt, insbesondere bei Linksherz-Obstruktionen.

### 3.2.3. Pathogenese von Herz-Kreislaferkrankungen: Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten. Sie beruht im Wesentlichen auf einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie, Arrhythmien, bestimmten angeborenen Herzfehlern oder high cardiac output Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose, AV-Fistel). Im Kindesalter sind die angeborenen Herzfehler die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz, die durch eine operative Korrektur des Herzfehlers effektiv behandelt werden kann. Trotz der modernen Behandlungsoptionen bleibt die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. [92]

#### 3.2.3.1. Risikofaktoren der Herzinsuffizienz und ihre Erfassung

Ähnlich wie bei der Atherosklerose sind für die Entstehung einer Herzinsuffizienz folgende Risikofaktoren bekannt [93]:

- Adipositas
- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Rauchen
- erhöhter Alkoholkonsum

Insbesondere für die diastolische Herzinsuffizienz wird eine multifaktorielle Pathogenese aus Störung der arterio-ventrikulären Kopplung, atrialer Dysfunktion und autonomer Dysfunktion diskutiert. [94] Es bestehen Hinweise darauf, dass eine Störung der autonomen Funktion, beispielsweise i.S. einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität (HRV), bei Herzgesunden Vorläufer eines kardiovaskulären Events ist [95], und dass eine reduzierte HRV durch sportliche Aktivität positiv beeinflusst werden kann [96].

Der bereits in der Framingham Studie bei Erwachsenen gezeigte Zusammenhang der Herzinsuffizienz mit der Ruhe Herzfrequenz (RHR) [97] wurde durch genetische Studien untermauert, bei denen eine Assoziation der kardiovaskulären Mortalität mit Genen der Herzfrequenzregulation gezeigt werden konnte [98]. Basierend auf schwedischen Registerdaten konnte dieser Zusammenhang einer erhöhten RHR bei Jugendlichen mit der kardiovaskulären Sterblichkeit vor allem durch die Herzinsuffizienz nun eindeutig bestätigt werden. [99] Häufigste Ursache der erhöhten Herzfrequenz im Sinne der sogenannten inadäquaten Sinus Tachykardie bei Jugendlichen sind u.a. psychosomatische Erkrankungen wie das Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitäts Syndrom (ADHS) (OR 3,9;  $p < 0,001$ ) [100] und neuerdings das sogenannte long-COVID-Syndrom [101].

## **4. Frühdiagnostische Verfahren klinisch inapparenter Herz-Kreislaufkrankungen**

### **4.1. Nichtinvasive Surrogatmarker der Atherosklerose**

Im Erwachsenenalter dienen die sonographisch bestimmte Gefäßwanddicke der A. carotis communis sowie reduzierte Elastizität und Dehnbarkeit größerer und kleinerer Gefäße als Surrogatmarker der Atherosklerose. Diese werden seit vielen Jahren als Prädiktoren kardiovaskulärer Erkrankungen oder Events im klinischen Setting genutzt. Im Kindes- und Jugendalter gibt es hierzu zwar eine immer größer werdende Zahl an Publikationen, allerdings fehlen harte Endpunkte wie Herzinfarkt oder Schlaganfall im späteren Leben, um sie bereits früh als valide Prädiktoren einsetzen zu können. Die Verwendung dieser Methoden in der Kinderkardiologie hat sich dementsprechend noch nicht durchgesetzt, obwohl ein Zusammenhang z. B. zwischen Gefäßwanddicke und Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits bei Kindern nachgewiesen werden kann. [91,102]

#### **4.1.1. Morphometrische vaskuläre Messmethoden**

Sonographische Messverfahren wie die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (cIMT) geben einen unmittelbaren Eindruck über die Struktur eines größeren herznahen Gefäßes durch Messung des Intima-Media-Komplex; dessen Dicke gilt als Surrogatmarker der Atherosklerose. Kurz zusammengefasst, wird mittels eines Linearschallkopfes der Verlauf der A. carotis communis dargestellt. Die IMT der schallkopffernen Gefäßwand kann dabei in der Diastole (R-Zacke im simultanen EKG) durch manuelle, besser aber durch semiautomatische Konturerkennungsprogramme ermittelt werden. Die beste Methode stellt eine hochauflösende Sonographie mit automatischer Konturerkennungssoftware dar, welche aber noch manuell korrigierbar ist und über ein Messfeld von meist 10mm Länge 64 simultane Einzelmessungen durchführt und daraus den Mittelwert berechnet. Messungen in verschiedenen Anlotungen an beiden Arterien helfen dabei, technisch bedingte Fehlmessungen zu minimieren. Die auf diese Weise ermittelten IMT-Werte können mit alters-, geschlechts- und größenspezifischen Referenzwerten verglichen werden und dienen als Surrogatmarker für den gesamten Gefäßstatus. [103-106]

Handelt es sich bei diesen Messungen um eine quantitative Erfassung des Intima-Media-Komplexes, so kann auch eine qualitative Beurteilung der Gefäßwand im Hinblick auf das Vorhandensein von Plaques erfolgen. Eine Plaque liegt vor, wenn eine umschriebene Verdickung der IMT um  $> 50\%$  oder mindestens 0,5mm der anschließenden IMT-Werte oder eine absolute Verdickung der IMT auf  $> 1,5\text{mm}$  vorliegen. [107]

Auch für die „Rauigkeit“ des Intima-Media-Komplexes „Intima-Media-Roughness“ (IMR) als Surrogat für eine erhöhte Suszeptibilität für die Adhäsion von Inflammationszellen gibt es mittlerweile Normwerte. [108] Jüngste Entwicklungen in diesem Bereich wie etwa die dynamische IMT-Messung zur Bestimmung der IMT-Compliance sind in Vorbereitung.

#### 4.1.2. Funktionelle Vaskuläre Messmethoden

- Ein wichtiger Marker zur Bestimmung der Gefäßelastizität ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Die PWV gibt die Geschwindigkeit wieder, mit der sich die Druckwelle, die durch die systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird, entlang des arteriellen Gefäßbaumes ausbreitet. Diese steht in inverser Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterie. Seit 2007 empfiehlt beispielsweise die Europäische Hypertoniegesellschaft in ihren Leitlinien die Messung der PWV als Biomarker und Zeichen des Endorganschadens bei Erwachsenen mit arteriellem Hypertonus. [109] Die PWV lässt sich mittels unterschiedlicher Technologien (sonographisch, oszillometrisch, tonometrisch, MRT) an oberflächlich gelegenen Arterien ableiten. Auch für Kinder und Jugendliche gibt es altersentsprechende Referenzwerte [102,105,110], die einen wichtigen Beitrag zur Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Risikofaktoren leisten. Aufgrund der unterschiedlichen Messtechnologien sind diese Referenzwerte nicht austauschbar.
- Die Endothelfunktion eines Gefäßes kann über die Vasoreagibilität nach Okklusion peripherer Gefäße abgeschätzt werden. Bei der Messung der sogenannte „flow-mediated vasodilation“ (FMD) wird nach Blutsperre am Unterarm für eine gewisse Zeit die Größenzunahme der A. brachialis im Rahmen der reaktiven Hyperämie sonographisch gemessen [111]. Zur Ermittlung der Endothelfunktion auf mikrovaskulärer Ebene an den Fingern ist ein semiautomatisches Verfahren einsetzbar, das allerdings auch eine gewisse Stauungsmaßnahme anwendet: das Endo-PAT (Itamar Medical Ltd.). Dabei wird die reaktive Hyperämie nach arterieller Okklusion mittels eines Sensors am Finger gemessen, und ein sogenannter „Reactive Hyperemia Index“ (RHI) errechnet. Beide Methoden sind zeitaufwändig, in ihrer Aussage von einer erheblichen Standardisierung der Untersuchungsbedingungen und Erfahrung der Anwender abhängig.

Neuere Studien berichten über eine gute Standardisierung der statischen retinalen Gefäßdiagnostik auch im Kindes- und Jugendalter. Aus dem Durchmesser der Arteriolen und Venolen wird das arteriovenöse Verhältnis gebildet, das als Marker der mikrovaskulären Gesundheit gilt. Bei der funktionellen Retinaanalyse müssen die Pupillen geweitet werden. Hier

geht die prozentuale Ausdehnung der Gefäßerweiterung nach Flimmerlichtapplikation in die Bewertung der mikrovaskulären Endothelfunktion ein.

Zusammengefasst können derzeit zur Einschätzung der vaskulären Gesundheit bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren im Kindesalter für die klinische Routine lediglich die standardisierte Messung der cIMT und die der PVW empfohlen werden, insbesondere für die longitudinale Beurteilung von z.B. Therapieerfolgen ab dem Schulalter.

## **4.2. Neuere Frühdiagnostische Verfahren als möglicher Prädiktor späterer Herz-Kreislaufkrankungen**

### **4.2.1. Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

Die HRV-Analyse ist ein Messverfahren, bei dem die Schlag-zu-Schlag Unregelmäßigkeit des Herzschlags mit statistischen Verfahren (Time Domain Analyse) oder der Spektralanalyse (Frequency Domain Analyse) quantifiziert wird. Die so gewonnenen objektiven Daten werden zur Diagnostik von Erkrankungen des autonomen Nervensystems und zur Risikostratifizierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt.

Datengrundlage jeder HRV Analyse ist eine Gruppe von aufeinanderfolgenden normalen RR-Intervallen im Sinusrhythmus (sog. NN-Intervalle in Abgrenzung zu RR-Intervallen bei kardialen Arrhythmien) in einem definierten Zeitintervall von Minuten (sog. Kurzzeit-HRV) oder 24 Stunden (sog. Langzeit-HRV). [112] Bei der sogenannte Time Domain Analyse erfolgt die Datenverarbeitung mit einfachen statistischen Methoden. Technische Grundlage der Frequency Domain Analyse ist die Fast Fourier Analyse der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle.

Die Langzeit-HRV wird durch Analyse der Sinusknotenschläge im 24-Stunden Langzeit EKG ermittelt. Es handelt sich um eine komplett non-invasive Methode, die die Herzfrequenzregulation des Kindes unter Alltagsbedingungen darstellt und dadurch wenig stör anfällig und gut reproduzierbar ist. Nach halbautomatischer Editierung durch einen erfahrenen Arzt werden die Parameter vollautomatisch errechnet. Bei der Auswertung müssen altersspezifische Normwerte berücksichtigt werden. [113]

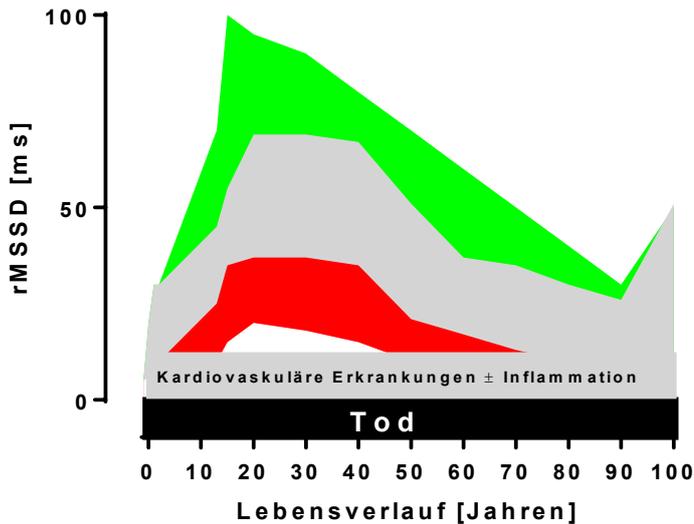
**Tabelle 3:** Häufig verwendete Parameter der HRV-Analyse

Variable	Einheit	Beschreibung
<b>Time Domain Analyse</b>		
Herzfrequenz	1/min	die mittlere Sinusknotenfrequenz beeinflusst alle HRV-Parameter.
SDNN	ms	Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle im Zeitbereich: Dieser globale HRV-Parameter repräsentiert die Gesamtvariabilität des autonomen Nervensystems.
pNN50	%	Prozentualer Anteil von konsekutiven normalen RR-Intervallen, die sich um 50 ms vom vorherigen RR-Intervall unterscheiden → dieser Parameter wird überwiegend vom Parasympathikus beeinflusst.
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes aus quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender normaler RR-Intervalle im Zeitbereich → dieser Parameter wird überwiegend vom Parasympathikus beeinflusst.
<b>Frequency Domain Analyse</b>		
Total Power	ms <sup>2</sup>	Gesamtpower der Herzratenvariabilität zwischen 0,003 und 0,4 Hz.
VLF	ms <sup>2</sup>	Very low frequency power zwischen 0,003 und 0,04 Hz.
LF	ms <sup>2</sup>	Low frequency power zwischen 0,04 und 0,15 Hz.
HF	ms <sup>2</sup>	High frequency power zwischen 0,15 und 0,4 Hz (Vagusaktivität).
LF/HF ratio		Verhältnis von Low zu High frequency power.

### Veränderung der HRV-Normwerte im Lebensverlauf

Von besonderer Bedeutung sind die altersspezifischen Veränderungen der HRV, die im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt werden müssen. Die Normwerte im Kindesalter wurden 1997 von Massin publiziert [114] und später für gesunde deutsche Erwachsene [115,116]. Die daraus ermittelten Trends werden am Beispiel des Vagusparameter RMSSD in Abbildung 1 dargestellt. Charakteristisch für die Entwicklung der Vagusaktivität im Lebensverlauf ist der steile Anstieg in den ersten 1.000 Lebenstagen, ein zweiter Anstieg in der Pubertät und der kontinuierliche Abfall der Werte jenseits des 40. Lebensjahr. Die besondere prognostische Bedeutung der HRV gilt als gesichert bei Herz-Kreislaufkrankungen [117] und die Abnahme der HRV führt darüber hinaus über den sog. Cholinergen antiinflammatorischen Pathway zur vermehrten Inflammation. [118]

**Abbildung 1:** Vagusaktivität im Verlauf des Lebens, aus [113,115,116]



**Grau:** Normwerte für gesunde Kontrollgruppen; **Grün:** Erhöhte rMSSD Werte (hoher Vagotonus): Sportlern und Patienten z. B. mit einer Anorexia Nervosa; **Rot:** Erniedrigte rMSSD Werte (hoher Sympatikotonus): Patienten, z. B. mit einer Adipositas, einem ADHS oder einer kardiovaskulären Erkrankung

**Tabelle 4:** Normwerte der 24-Stunden HRV im Kindesalter (Time Domaine Analyse) [113]

<b>Kinder</b>		<b>24-Stunden Mittelwert</b>		
<b>Herzfrequenz [1/min]</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Obergrenze</b>
	0-1	<b>119</b>	128	<b>137</b>
	> 1-3	<b>111</b>	118	<b>125</b>
	> 3-6	<b>89</b>	98	<b>107</b>
	> 6-10	<b>83</b>	90	<b>97</b>
	> 10-16	<b>73</b>	81	<b>90</b>
<b>SDNN [ms]</b>	0-1	<b>62</b>	72	<b>82</b>
<b>(Globale HRV)</b>	> 1-3	<b>66</b>	82	<b>99</b>
	> 3-6	<b>89</b>	115	<b>132</b>
	> 6-10	<b>116</b>	141	<b>165</b>
	> 10-16	<b>128</b>	173	<b>218</b>
<b>RMSSD [ms]</b>	0-1	<b>13</b>	18	<b>22</b>
<b>(Vagus)</b>	> 1-3	<b>16</b>	21	<b>26</b>
	> 3-6	<b>27</b>	41	<b>55</b>
	> 6-10	<b>32</b>	46	<b>60</b>
	> 10-16	<b>35</b>	52	<b>70</b>

### HRV und kardiovaskuläres Risiko

Die HRV-Analyse wird routinemäßig in der Erwachsenen-Kardiologie zur Risikostratifizierung eingesetzt. [117] Die globale Herzfrequenzvariabilität (SDNN) und Vagusaktivität sind u.a. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie und Herzrhythmusstörungen reduziert. Vergleichbar gut validierte Studien gibt es für das Kindesalter nicht. Eine erhöhte Herzfrequenz konnte jedoch dank schwedischer Registerdaten als signifikanter kardiovaskulärer Risikofaktor bei männlichen

Jugendlichen eindeutig identifiziert wurde. [99] Eine erhöhte mittlere Herzfrequenz > 95/min im 24-Stunden Langzeit EKG tritt häufig bei Kindern und Jugendlichen mit einer Adipositas und einem Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) auf. [100] Für das entsprechende Krankheitsbild der inadäquaten Sinustachykardie liegt eine internationale Leitlinie mit Therapieempfehlungen [119] vor. Obwohl es keine Langzeitstudien bei Kindern zum prädiktiven Wert der HRV in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität gibt, konnte bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen gezeigt werden, dass eine reduzierte HRV ein guter Prädiktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ist. [120,121] Der Zusammenhang zwischen reduzierter HRV und erhöhtem BMI wurde in einer aktuellen Studie betätigt. [122]

#### Kernaussage 4 Leitlinie kardiovaskuläre Prävention



##### Diagnostische Verfahren

- Sonographische Messverfahren wie z. B. die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (cIMT) geben einen unmittelbaren Eindruck über die Struktur eines größeren Gefäßes und gelten als Surrogatmarker der Atherosklerose.
- Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit dient der Bestimmung der Gefäßelastizität.
- Die erhöhte Herzfrequenz ist einer der am besten validierten kardiovaskulären Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter.
- Die in der HRV-Analyse gewonnenen Daten werden zur Diagnostik von Erkrankungen des autonomen Nervensystems sowie zur Risikostratifizierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt.

## **5. Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen**

Mit Hilfe zielgerichteter Maßnahmen und Aktivitäten im gesunden Menschen lassen sich die Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen in vielen Fällen im Sinne der primären Prävention durch einen gesundheitsbewussten Lebensstil verringern. Entscheidend für die kardiovaskuläre Gesunderhaltung im Erwachsenenalter ist die frühzeitige Implementierung idealer Gesundheitsverhalten von der Geburt über das Kindes- bis ins junge Erwachsenenalter und darüber hinaus.

### **5.1. Lebensstilmaßnahmen**

Die kardiovaskuläre Prävention adressiert die Reduktion der identifizierten Risikofaktoren und umfasst zahlreiche Lebensstilmaßnahmen, wie u.a. körperliche Aktivität, Gewichtsnormalisierung und gesunde Ernährung. Auf Basis jahrzehntelanger Interventionsforschung und epidemiologischer Erkenntnisse können folgende Lebensstilempfehlungen für Kinder und Jugendliche zur Minimierung des kardiovaskulären Risikos ausgesprochen werden [90]:

#### **5.1.1. Bewegung**

Ein aktiver Lebensstil ist ein essentieller Baustein in der Minimierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dennoch erreicht nur etwa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren in Deutschland die von der WHO ausgesprochenen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität. [123] Empfohlen wird für alle Altersklassen eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining unter Einbezug verschiedener Belastungsintensitäten. Konkret wird für Kinder und Jugendliche zwischen 5-17 Jahren eine regelmäßige körperliche Aktivität von mindestens 60 Minuten/Tag moderater bis intensiver Bewegung ausgesprochen. Zusätzlich empfohlen werden mindestens drei Einheiten pro Woche intensive Belastungselemente sowie Übungen zur muskuloskelettalen Kräftigung. [124] Grundsätzlich gilt es, die Kinder und Jugendlichen zur jeglicher Form von aktiver Bewegung zu motivieren und diese Schritt für Schritt hinsichtlich ihrer Intensität und Häufigkeit zu steigern. Die Entwicklung geeigneter gesundheitsorientierter Bewegungsprogramme in der Lebenswelt der Kinder- und Jugendlichen, mit besonderer Berücksichtigung sozial benachteiligter Gruppen, muss demnach verstärkt in den Fokus der Primärprävention gerückt werden.

## Abbildung 2: Lebensstilempfehlungen für Kinder und Jugendliche

(eigene Darstellung nach [21,124-128])



<sup>1</sup> Empfehlungen für Kinder von 6-12 Jahren. Empfehlungen für andere Altersklassen unter „Schlafdauer“

<sup>2</sup> Angaben für Kinder von 6-10 Jahren. Empfehlungen für andere Altersklassen unter „Medienkonsum“

Für bereits erkrankte Kinder können auch Verordnungen i.S. des Rezeptes für Bewegung erfolgen: Das „Rezept für Bewegung“ ist eine gemeinsame Initiative der Bundesärztekammer [129], der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) und des Deutschen Olympischen Sportbunds (DOSB), um Menschen zu mehr Bewegung und für einen aktiveren Lebensstil zu motivieren.

### 5.1.2. Ernährung

Eine kardioprotektive Ernährung sollte frühzeitig durch Erziehungsberechtigte etabliert werden. Dabei liegt bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr der Fokus auf eine pflanzenbasierte Ernährung, die auf Obst und Gemüse (jeweils 2-3 Portionen/Tag), Vollkornprodukte (30-45g/Tag), fettarme und fettfreie Milchprodukte, Bohnen, Fisch (1-2mal/Woche) und mageres Fleisch (50-120g) setzt. Außerdem wird empfohlen, die Zufuhr von Kochsalz (< 2-3g/Tag), ungesättigten Fettsäuren und zuckerhaltigen Getränken, wie Softdrinks und Fruchtsäften ausdrücklich zu reduzieren. [21,125]

### 5.1.3. Medienkonsum

Erhöhter Medienkonsum steht in einem kausalen Zusammenhang mit körperlicher Inaktivität und der Entwicklung ungesunder Ernährungsgewohnheiten durch die mediale Vermarktung von

Lebensmitteln und Getränken. Zur Förderung eines gesunden Lebensstils sprechen sich die WHO-Leitlinien von 2020 neben den Bewegungsempfehlungen auch für eine Reduktion der Bildschirmzeit für Kinder und Jugendliche aus. [124] Konkrete Angaben zur Mediennutzung außerhalb der Schule für verschiedene Altersklassen gibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Kleinkindern bis drei Jahren rät die BZgA keine, Kindern bis sechs Jahren höchstens 30 Minuten und Kindern bis zehn Jahren höchstens eine Stunde Bildschirmzeit pro Tag. Hörmedien (bis zu einer Stunde) und das regelmäßige Anschauen sowie Vorlesen von Büchern wird hingegen empfohlen. Ab dem Teenageralter (13-16 Jahre) wird ein Richtwert von 1,5-2 Stunden pro Tag empfohlen. [126] Inwieweit der Medienkonsum und längere Sitzzeiten das kardiovaskuläre Risiko von Kindern und Jugendlichen erhöht, sollte in zukünftigen Interventions- und Langzeitstudien näher untersucht werden.

#### 5.1.4. Schlaf

Eine ausreichende Schlafdauer und die Einführung von regelmäßigen Schlaf- und Aufwachzeiten wirken sich essentiell auf die physische sowie mentale Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen aus und sind demnach auch ein wichtiger Baustein in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [130] Durchschnittliche Richtwerte für den Schlafbedarf verschiedener Altersstufen von Kindern und Jugendlichen gibt die American Academy of Sleep Medicine (AASM). So pendelt sich die mittlere Schlafdauer von anfänglichen sechzehn Stunden (Säuglinge bis 12 Monate) schließlich bei acht bis zehn Stunden (Jugendliche bis 18 Jahre) pro Nacht ein. [127]

**Tabelle 5:** Empfohlene Schlafdauer pro 24 Stunden nach Altersgruppen, nach [127]

	<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Schlafdauer</b>
Säuglinge	4 – 12 Monate	12 – 16 Stunden*
Kleinkinder	1 – 2 Jahre	11 – 14 Stunden*
	3 – 5 Jahre	10 – 13 Stunden*
Kinder	6 – 12 Jahre	9 – 12 Stunden
Jugendliche	13 – 18 Jahre	8 – 10 Stunden

\*Schlafdauer inklusive Mittagsschlaf oder andere Formen von Nickerchen

### 5.1.5. Stress

Ein anhaltendes erhöhtes Stressniveau in der frühen Kindheit kann eine spätere psychologische Symptomatik aber auch atherosklerotische Veränderungen auslösen. [131] Neben einer ausreichenden Schlafdauer empfiehlt die American Academy of Pediatrics (AAP) die Einbindung von Meditations- wie Konzentrationspraktiken sowie Atemübungen zur Stressreduktion. Bereits mit dem Kindergartenalter können Meditationsübungen in kurzen Einheiten integriert werden und je nach Bedarf erweitert werden. [128]



<b>Empfehlung 1 Leitlinie kardiovaskuläre Prävention</b>	
<b>Lebensstilmaßnahmen</b>	
Kinder- und Jugendliche zwischen fünf und 17 Jahren sollen zur kardiovaskulären Prävention mindestens moderate körperliche Bewegung für mindestens 60 Minuten täglich ausüben.	
Eine ausgewogene Ernährung angelehnt an die mediterrane Kost mit Frischkost, Vollkornprodukten sowie magerem Fleisch sollte frühzeitig etabliert werden.	
Die Zufuhr von Kochsalz, ungesättigten Fettsäuren in der Nahrung und von zuckerhaltigen Getränken sollte reduziert werden.	
Der Medienkonsum sollte auf die altersentsprechenden Empfehlungen reduziert werden, da er in kausalem Zusammenhang mit körperlicher Inaktivität und der Entwicklung ungesunder Ernährungsgewohnheiten steht. Kinder < 3 Jahren sollten keine, Kinder von 3-6 Jahre höchstens 30 Minuten und Kinder von 6-10 Jahren höchstens 1 Stunde tägliche Bildschirmzeit einhalten.	
Für 10-12-jährige Kinder sollte ein Richtwert von höchstens 1,5 Stunden täglicher Bildschirmzeit nicht überschritten werden. Ab dem Teenager-Alter (13-16 Jahre) sollte ein Richtwert von höchstens 2 Stunden täglicher Bildschirmzeit nicht überschritten werden.	
Auf ausreichende Schlafdauer und regelmäßige Schlaf- und Wachzeiten sollte entsprechend den Richtwerten zum altersabhängigen Schlafbedarf geachtet werden.	
Entspannungs- und Konzentrationsübungen zur Stressreduktion werden als präventive Maßnahme bereits ab dem Kindergartenalter empfohlen.	

### 5.2. Besonderheit der Prävention in der Schwangerschaft

Einen aktiven Lebensstil auch während der Schwangerschaft beizubehalten, kann vielen Studien zufolge das Risiko für maternale Adipositas, Gestationsdiabetes und arterielle Hypertonie und

damit auch das unter Kapitel 3.2.2.7 beschriebene kindliche kardiovaskuläre Risiko signifikant reduzieren. [132,133] Im Allgemeinen sind leichte Kräftigungsübungen und moderater Ausdauersport unbedenklich. So sollten schwangere Frauen mindestens dreimal wöchentlich mindestens 15 Minuten eine moderate sportliche Aktivität durchführen. Optimal ist ein Trainingsvolumen von wöchentlich insgesamt 150 Minuten. So kann die Trainingszeit im Laufe der Schwangerschaft auf 30 Minuten pro Einheit erweitert werden und fünfmal die Woche durchgeführt werden. Sollten mehr als fünf Trainingseinheiten pro Woche durchgeführt werden, erhöht sich wiederum das Risiko, ein Kind mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht zu gebären. [134]

Neben dem Bewegungsverhalten der Mutter spielt ungesundes Ernährungsverhalten vor und während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle, so dass frühe Maßnahmen der Prävention in der Schulung gesunden Lebensstils bei jungen Familien wichtig sind. [135] In diesem Zusammenhang kommt auch der Stillzeit eine besondere Bedeutung als Präventionsmaßnahme gegen Adipositas zu. [136] Konkret konnte gezeigt werden, dass Stillzeiten von > 3 Monaten (ausschließliches Stillen) und > 6 Monaten (mit Beikost) das Risiko für Adipositas im Kindesalter deutlich senken im Vergleich zu kürzeren Stillzeiten.

<b>Empfehlung 2      Leitlinie kardiovaskuläre Prävention</b>	
<b>Prävention in der Schwangerschaft</b>	
Um das Risiko für maternale Adipositas, Gestationsdiabetes und arterielle Hypertonie und damit das kardiovaskuläre Risiko für das Kind signifikant zu reduzieren, wird ein aktiver Lebensstil mit gesunder Ernährung während der Schwangerschaft empfohlen.	
Zur Senkung des Adipositasrisikos im Kindesalter sollen Stillzeiten von >3 Monaten (ausschließliches Stillen) sowie >6 Monaten angestrebt werden.	

### 5.3. Besonderheiten der Prävention bei chronischen Erkrankungen

#### 5.3.1. Kawasaki Syndrom

Die Leitlinie Kawasaki Syndrom der DGPK (2020, AWMF Reg. Nr 185-003) [58] empfiehlt für alle Patienten mit KS-Anamnese zur Primärprävention arteriosklerotischer Ereignisse einen aktiven Lebensstil, die Vermeidung einer Adipositas und eine gesunde Ernährung [137].

Nachdem gezeigt werden konnte, dass eine dreimonatige Statin-Therapie bei KS-Patienten mit Koronaraneurysmen zu einer statistisch signifikanten Senkung des hsCRP und Verbesserungen der Endothelfunktion führte [137], empfiehlt die Japanese Circulation Society (JCS) seit 2020

Statine für eine empirische Therapie bei KS-Patienten mit persistierenden großen Aneurysmen (Z-score  $\geq 10$  oder absolut  $\geq 8$  mm) unabhängig von Alter und Geschlecht. [138]

Neben Aneurysmen kann es bei KS-Patienten aber durch eine Intima-Proliferation auch zu Gefäßstenosen kommen. Diese werden durch die Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) in der Gefäßwand selbst verursacht. [138] Angiotensin II zeigt erhebliche proinflammatorische Wirkung, indem es inflammatorische Zytokine und Adhäsionsmoleküle in der Gefäßwand induziert. [139] Die Hypothese lautet, dass RAS-Antagonisten (ARB, ACE-Hemmer) eine Atherosklerose verhindern können, indem sie die vaskuläre Entzündung reduzieren. Die JCS empfiehlt daher ARB- und ACE-Hemmer zur Prävention von Koronararterienstenosen bei KS-Patienten mit Koronaraneurysmen. [138]

$\beta$ -Blocker spielen ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der Behandlung der Atherosklerose indem sie die Sympathikusaktivität senken und antioxidative sowie entzündungshemmende Wirkungen haben. [140] Die KS-Leitlinien der American Heart Association (2017) empfehlen die Einnahme von kardioselektiven  $\beta$ -Blockern für KS-Patienten mit persistierenden großen Aneurysmen (Z-score  $\geq 10$  oder absolut  $\geq 8$  mm), da diese ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes haben. [67]

Ob die langfristigen pathologischen vaskulären Prozesse bei Patienten mit KS-Anamnese Ausdruck einer ausgeprägten Vaskulopathie oder typische Atherosklerose-Merkmale sind, bleibt umstritten. Eine rechtzeitige Diagnose und frühe immunmodulatorische Behandlung des KS sind daher entscheidend, um das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zu reduzieren.

### **5.3.2. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS/ MIS-C)**

Kinder und Jugendliche können selbst nach einer asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion ein schweres Hyperinflammationssyndrom entwickeln, welches initial als eine Sonderform des Kawasaki-Syndroms mit einer erhöhten Inzidenz verstanden wurde. Das Krankheitsbild wird als Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, temporarily-associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) synonym als MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) bezeichnet. Die Betroffenen können außer dem Kawasaki-Phänotyp eine schwere Kreislaufinsuffizienz, schwere gastrointestinale Symptomatik, eine ZNS-Beteiligung, einen erhöhten Beatmungsbedarf und insbesondere eine schwere Kardiomyopathie entwickeln. Es wird angenommen, dass es beim PIMS-TS in Analogie zum KS auch zu kardiovaskulären Langzeitfolgen kommen kann. Daher haben pädiatrischen Fachgesellschaften (DGPI, DGPK, GKJR, GPGE, API) 2021 ein Nachsorgeprogramm zur Erfassung von Langzeitfolgen des PIMS-TS veröffentlicht. [141]

### **5.3.3. Onkologische Erkrankungen**

Obwohl die Evidenz zu positiven Effekten von körperlicher Aktivität speziell bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter in Bezug auf kardiovaskuläre Spätfolgen noch niedrig ist, sehen aktuelle Übersichtsarbeiten großes Potential [83,84,142,143], besonders im Sinne einer Lebensstiländerung. Neben dem frühen Erkennen kardiovaskulärer Spätfolgen mit nichtinvasiven diagnostischen Maßnahmen (ggf. ergänzt durch kardiopulmonaler Leistungstest und / oder vaskuläre Diagnostik) sollte demnach zusätzlich eine aktivitätsbezogene Beratung zur individuellen Anpassung der körperlichen Aktivität und eines allgemein dauerhaft gesunden Lebensstils angeboten werden. [144] Insbesondere häufig auftretende und direkt inaktivitäts-assoziierte Spätfolgen wie Übergewicht und ein erhöhter Blutdruck können durch ausreichende körperliche Aktivität deutlich und vor allem kostengünstig und ohne Medikamenteneinsatz vermindert werden. [143] Hierzu wurden entsprechende Leitlinien der AWMF [145] und der ESC [146] veröffentlicht.

### **5.4. Präventions- und Beratungsprogramme**

In Deutschland gibt es eine Vielzahl an Präventions- und Beratungsprogrammen mit unterschiedlichsten Ansätzen und Schwerpunkten. Der Großteil dieser Interventionsprogramme zielt auf Übergewicht und Adipositas der betroffenen Kinder und Jugendlichen ab sowie deren Folgen für die Gesundheit. [147-149]

Eine vollständige Auflistung der Angebote würde den Umfang dieser Leitlinie sprengen. Gute Anlaufstellen, um Informationen über die Programme in der eigenen Region zu erhalten, sind beispielsweise die Krankenkassen. Auch bei der Schuleingangsuntersuchung in den Gesundheitsämtern oder Kindertagesstätten, in denen neben der Bereitschaft und Motivation zum Lernen auch die körperliche Untersuchung und die Beurteilung des Entwicklungsstandes erfolgen, können Anlaufstellen für notwendige Interventionen erfragt werden. Ferner halten Sportvereine Angebote für Einsteiger und Risikogruppen zur Bewegungsförderung parat.

Hauptort für regelmäßige körperliche Aktivität ist jedoch zweifellos die Schule. Initiativen wie „Bewegte Schule“ [150] oder „Gute Gesunde Schule“ [151] können jedoch nicht über den eklatanten Mangel qualifizierter Lehrkräfte hinwegtäuschen. Die derzeitige (2022) politische Initiative eines Bundesdeutschen Bewegungsgipfels geht will dem über alle Altersgruppen hinweg bestehenden Bewegungsmangel begegnen.

## 5.5. Screening-Programme

### 5.5.1. Neugeborenen SaO<sub>2</sub>-Screening

Als nicht-invasive Methode stellt die Pulsoxymetrie, auch bekannt als SaO<sub>2</sub>-Screening, neben sonographischen Verfahren eine praktikable, kostensparende und verlässliche Möglichkeit dar, um angeborene (zyanotische) Herzfehler bei Neugeborenen zu identifizieren. International wird die Pulsoxymetrie von zahlreichen Expertenvereinigungen empfohlen, darunter auch in Deutschland. Als erste Nation wurde 2011 in den USA die Durchführung einer Pulsoxymetrie als Neugeborenen-Screening gesetzlich angeordnet. [152] Auf die entsprechende Stellungnahme der DGPK zum Pulsoxymetrie-Screening zur Erfassung von kritischen angeborenen Herzfehlern im Neugeborenenalter wird hierzu ebenfalls verwiesen. [153] Empfohlen wird die Messung der Sauerstoffsättigung bei allen Neugeborenen innerhalb der ersten 48-Stunden nach der Geburt [154], spätestens aber vor der Entlassung aus dem Kranken- oder Geburtshaus. Wie aus einer Metaanalyse [155] hervorgeht, sollte die Pulsoxymetrie erst ab 24-Stunden nach der Geburt durchgeführt werden, um falsch-positive kardiovaskuläre Screening-Ergebnisse zu minimieren. Dafür ist auch die richtige Messtechnik ausschlaggebend: Die Sauerstoffmessung sollte am rechten Arm und an mindestens einem Fuß des Neugeborenen durchgeführt werden. Hinsichtlich des Messinstruments wird ein bewegungstolerantes Pulsoxymeter empfohlen, welches auch bei niedriger Perfusion valide Daten liefert. Sofern die Sauerstoffsättigung > 95%, oder die Messdifferenz zwischen Hand und Fuß bei < 3%-Punkte liegt, wird von einem gesunden Neugeborenen ausgegangen. Messergebnisse von < 90%; eine Hand-Fuß-Differenz von > 4%; oder Werte zwischen 90 und 94% in drei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb einer Stunde werden abnorm angesehen und erfordern eine sofortige Kontaktaufnahme mit einem Kinderkardiologen oder Neonatologen. Die Kombination aus einem pränatalen Ultraschall, einer körperlichen Untersuchung und der Pulsoxymetrie gilt grundsätzlich als die ideale Diagnostik, um die Detektionsrate eines angeborenen Herzfehlers bei einem Neugeborenen zu verbessern. [156]



#### Kernaussage 5 Leitlinie kardiovaskuläre Prävention

##### Pulsoxymetrie-Screening

Das in Deutschland verpflichtende Pulsoxymetrie-Screening trägt auch zur kardiovaskulären Prävention bei.

### **5.5.2. Weitere Screening Untersuchungen für kardiovaskuläre Risiken**

Screening Untersuchungen können auch der Aufdeckung von klinisch nicht apparenten Erkrankungen dienen. Nicht flächendeckend etabliert, sondern im Rahmen größerer Studienprojekte, finden Screening Untersuchungen zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 statt, der sich von Seiten des Herz-Kreislaufsystems u.a. durch eine autonome Dysregulation zeigt, später durch erhebliche mikrovaskuläre Veränderungen. Neben der sogenannten FR1DA Studie [157-159] existieren derzeit weitere auf einzelne Bundesländer konzentrierte Screening Untersuchungen zur Frühdiagnostik von Typ 1 Diabetes und der familiären Hypercholesterinämie (z. B. VRONI Studie, Fr1dolin Studie). [160,161]

### **5.6. Therapie von Risikofaktoren**

Die Darlegung der Therapie der beschriebenen Risikofaktoren würde den Rahmen dieser Leitlinie sprengen. Es wird daher auf folgende AWMF Leitlinien verwiesen: Adipositas [21], Hypertension [28] und Dyslipidämie [34]. Bei der inadäquaten Sinustachykardie wird von einigen Autoren neben der Normalisierung des Blutdrucks eine Herzfrequenz senkende Therapie nach Leitlinie mit Betablockern, Ivabradin und ggf. Omega-3-Fettsäuren als eine Behandlungsoption angesehen. [119] Zur Therapie der Herzinsuffizienz im Kindesalter wird auch die DGPK Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“ verwiesen. [162]

## **6. Durchführung der präventiven Diagnostik und Therapie**

Die Koordinierung und Durchführung der Diagnostik soll durch einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin, ggf. mit Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“ erfolgen.

## Literatur

1. The top 10 causes of death. WHO, 2020. (02.10.2022) (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>).
2. García JL, Heckman JJ, Leaf DE, Prados MJ. Quantifying the Life-Cycle Benefits of an Influential Early-Childhood Program. *Journal of Political Economy* 2020;128(7):2502-2541.
3. The Sustainable Development Goals Report. United Nations: 2020. (<https://unstats.un.org/sdgs/report/2020/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2020.pdf>).
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6. (In eng).
5. Dalla Pozza R. [Cardiovascular risk factors in childhood. An anamnestic guideline]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(4):487-91. (In ger).
6. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21(2):213-37. (In eng).
7. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res* 2018;123(10):1118-1120. (In eng).
8. Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 2018;276:98-108. (In eng).
9. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(11):739-742. (In eng).
10. Kalea AZ, Drosatos K, Buxton JL. Nutriepigenetics and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21(4):252-259. (In eng).
11. Oliveira FL, Patin RV, Escrivão MA. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(4):513-28. (In eng).
12. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric Markers of Adult Cardiovascular Disease. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(4):255-259. (In eng).
13. Abrignani MG, Lucà F, Favilli S, et al. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr Cardiol* 2019;40(6):1113-1125. (In eng).
14. Cooper DM, Radom-Aizik S. Exercise-associated prevention of adult cardiovascular disease in children and adolescents: monocytes, molecular mechanisms, and a call for discovery. *Pediatr Res* 2020;87(2):309-318. (In eng).
15. Park MH, Skow Á, De Matteis S, et al. Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatr* 2015;15:161. (In eng).
16. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(4):394-406. (In eng).
17. Rönnecke E, Vogel M, Bussler S, et al. Age- and Sex-Related Percentiles of Skinfold Thickness, Waist and Hip Circumference, Waist-to-Hip Ratio and Waist-to-Height Ratio: Results from a Population-Based Pediatric Cohort in Germany (LIFE Child). *Obes Facts* 2019;12(1):25-39. (In eng).
18. Aylanç H, Aylanç N, Yıldırım Ş, et al. Relationship between Abdominal Aortic Intima Media Thickness and Central Obesity in Children. *Horm Res Paediatr* 2016;85(1):43-8. (In eng).
19. Kurth B-M, Rosario AS. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2007.
20. Schienkiewitz A, Damerow S, Mauz E, Vogelgesang F, Kuhnert R, Rosario AS. Erratum: Development of overweight and obesity in children. Results of the KiGGS cohort. *J Health Monit* 2018;3(1):77. (In eng).
21. Wabitsch M, Moß A. Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte (S3-) Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). 2019.
22. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149(8):807-818.

23. Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M. Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie* 2015;09(03):123-127. (In De).
24. Hesse V, Bartezky R, Jaeger U, et al. Körper-Mass-Index: Perzentile deutscher Kinder im Alter von 0-18 Jahren. *Kinderarztl Prax* 1999;8:542-553.
25. Brandt I, Reinken L. [The growth rate of healthy children in the first 16 years: Bonn-Dortmund longitudinal developmental study]. *Klin Padiatr* 1988;200(6):451-6. (In ger).
26. Prader A LR, WaÈlli R, Fanconi A. Schweizerische Wachstumskurven von der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 18. Lebensjahr. *Helv Paediatr Acta* 1980;[Suppl] 45:32.
27. Wabitsch M, Wudy S. Referenzwerte pädiatrische Endokrinologie: Endokrinologische Parameter. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, eds. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie* Berlin: Springer; 2018:1-11.
28. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Læer S, Weil J. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie. Leitlinien. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 2015.
29. Day TG, Park M, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review. *Cardiol Young* 2017;27(7):1295-1305. (In eng).
30. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021;16(S 02):S110-S118. (In De).
31. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter –AWMF-Registernummer 057–016. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016;11(01):35-94.
32. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21(5) (In eng).
33. DEGAM Leitlinie S3: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V., 2016.
34. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, et al. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. AWMF (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.), Berlin 2015.
35. Blinc L, Mlinaric M, Battelino T, Groselj U. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Carotid Intima Media Thickness as Markers of Subclinical Inflammation and Atherosclerosis in Pediatric Patients with Hypercholesterolemia. *Molecules* 2020;25(21) (In eng).
36. Pederiva C, Capra ME, Viggiano C, Rovelli V, Banderali G, Biasucci G. Early Prevention of Atherosclerosis: Detection and Management of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Life (Basel)* 2021;11(4) (In eng).
37. Zeiher J, Lange C, Starker A, Kuntz B, Lampert T. Tabak- und Alkoholkonsum bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. 2018;3(2):23-44.
38. Raghuvver G, White DA, Hayman LL, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(16):e336-e359. (In eng).
39. Kadhum M, Jaffery A, Haq A, Bacon J, Madden B. Measuring the acute cardiovascular effects of shisha smoking: a cross-sectional study. *JRSM Open* 2014;5(6):2054270414531127. (In eng).
40. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 2015;117(2):207-19. (In eng).
41. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(13):e262-79. (In eng).
42. Münzel T, Sørensen M, Gori T, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II-mechanistic insights. *Eur Heart J* 2017;38(8):557-564. (In eng).
43. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(18):e367-e386. (In eng).
44. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ (Clinical research ed)* 1993;306(6875):422-426. (In eng).

45. Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):3-15. (In eng).
46. Joo Turoni C, Chaila Z, Chahla R, Bazán de Casella MC, Peral de Bruno M. Vascular Function in Children with Low Birthweight and Its Relationship with Early Markers of Cardiovascular Risk. *Horm Res Paediatr* 2016;85(6):396-405. (In eng).
47. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2011;6(05):290-328. (In De).
48. Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth Size as a Determinant of Cardiometabolic Risk Factors in Children. *Horm Res Paediatr* 2020;93(3):144-153. (In eng).
49. Olander RFW, Sundholm JKM, Suonsyrjä S, Sarkola T. Arterial health during early childhood following abnormal fetal growth. *BMC Pediatrics* 2022;22(1):40.
50. Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16(6):e1002817. (In eng).
51. Langer M, Vilsmaier T, Kramer M, et al. Young adults conceived through IVF show significantly increased systolic blood pressure but normal endothelial function and intima media thickness. *AEPC 2022. Genf, Switzerland2022*.
52. Yu ZM, Deng XT, Qi RM, Xiao LY, Yang CQ, Gong T. Mechanism of Chronic Stress-induced Reduced Atherosclerotic Medial Area and Increased Plaque Instability in Rabbit Models of Chronic Stress. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(2):161-170. (In eng).
53. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin Proc* 2022;97(5):951-990. (In eng).
54. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170(2):126-35. (In eng).
55. Zafarmand MH, Spanjer M, Nicolaou M, et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension-Type Diet, Known Genetic Variants and Their Interplay on Blood Pressure in Early Childhood: ABCD Study. *Hypertension* 2020;75(1):59-70. (In eng).
56. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Dietary Pattern Is Associated with Reduced Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2016;174:178-184.e1. (In eng).
57. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(16):2089-2105. (In eng).
58. Neudorf U, Jakob A, Lilienthal E, Hospach T. Leitlinie Kawasaki Syndrom (S2k Leitlinie) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V., 2020.
59. Sosa T, Brower L, Divanovic A. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *JAMA Pediatr* 2019;173(3):278-279. (In eng).
60. Modesti A, Plewa M. Kawasaki Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-;[Updated 2021 Nov 7].
61. Nagata S. Causes of Kawasaki Disease-From Past to Present. *Front Pediatr* 2019;7:18. (In eng).
62. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2005;141(3):381-7. (In eng).
63. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364(9433):533-44. (In eng).
64. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008;167(2):189-96. (In eng).
65. Gupta A, Singh S, Gupta A, Suri D, Rohit M. Aortic stiffness studies in children with Kawasaki disease: preliminary results from a follow-up study from North India. *Rheumatol Int* 2014;34(10):1427-32. (In eng).
66. Ishikawa T, Seki K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):30. (In eng).
67. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927-e999. (In eng).
68. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2007;151(3):239-43. (In eng).

69. Gopalan K, Singh S, Vignesh P, Gupta A, Rohit M, Attri SV. Carotid Intima-Media Thickness and Lipid Profile in Children With Kawasaki Disease: A Single-Center Follow-up Study After a Mean Duration of 6.9 Years. *J Clin Rheumatol* 2018;24(7):385-389. (In eng).
70. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1368-79. (In eng).
71. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1308-15. (In eng).
72. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94(4):525-33. (In eng).
73. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3163-72. (In eng).
74. Feijen EAM, Font-Gonzalez A, Pal HJHVd, et al. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(1):e009122.
75. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol* 2018;36(21):2135-2144. (In eng).
76. Levy E, Samoilenko M, Morel S, et al. Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia - A Petale Cohort. *Sci Rep* 2017;7(1):17684. (In eng).
77. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1429-37. (In eng).
78. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama* 2013;309(22):2371-2381. (In eng).
79. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123-36. (In eng).
80. Antwi GO, Jayawardene W, Lohrmann DK, Mueller EL. Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: a meta-analysis of observational studies. *Support Care Cancer* 2019;27(9):3183-3194. (In eng).
81. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, et al. Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2382-9. (In eng).
82. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3673-80. (In eng).
83. Bourdon A, Grandy SA, Keats MR. Aerobic exercise and cardiopulmonary fitness in childhood cancer survivors treated with a cardiotoxic agent: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018;26(7):2113-2123. (In eng).
84. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res* 2019;115(5):922-934. (In eng).
85. Chaosuwannakit N, D'Agostino R, Jr., Hamilton CA, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(1):166-72. (In eng).
86. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res* 2013;19(3):375-83. (In eng).
87. Borchert-Mörlins B, Memaran N, Sauer M, et al. Cardiovascular risk factors and subclinical organ damage after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric age. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(8):983-992. (In eng).
88. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):184-92. (In eng).
89. Krystal JI, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(10):1832-7. (In eng).
90. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(13):e603-e634. (In eng).
91. Reiner B, Oberhoffer R, Häcker AL, Ewert P, Müller J. Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol* 2018;34(12):1618-1623. (In eng).

92. Gilljam T, Mandalenakis Z, Dellborg M, et al. Development of heart failure in young patients with congenital heart disease: a nation-wide cohort study. *Open Heart* 2019;6(1):e000858. (In eng).
93. Chronische Herzinsuffizienz. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL), 2019. (<https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>).
94. Phillips J. Autonomic Dysfunction in Heart Failure and Renal Disease. *Frontiers in Physiology* 2012;3 (Editorial) (In English).
95. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. *EP Europace* 2013;15(5):742-749.
96. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(6):303-12. (In eng).
97. Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. *J Cardiol* 2012;60(2):86-90. (In eng).
98. Nolte IM, Munoz ML, Tragante V, et al. Genetic loci associated with heart rate variability and their effects on cardiac disease risk. *Nat Commun* 2017;8:15805. (In eng).
99. Lindgren M, Robertson J, Adiels M, et al. Resting heart rate in late adolescence and long term risk of cardiovascular disease in Swedish men. *Int J Cardiol* 2018;259:109-115. (In eng).
100. Buchhorn R, Baumann C, Gündogdu S, Rakowski U, Willaschek C. Diagnosis and management of an inappropriate sinus tachycardia in adolescence based upon a Holter ECG: A retrospective analysis of 479 patients. *PLoS One* 2020;15(8):e0238139. (In eng).
101. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 2022;12(1):298. (In eng).
102. Weberruß H, Pirzer R, Böhm B, Dalla Pozza R, Netz H, Oberhoffer R. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes* 2015;3:2. (In eng).
103. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238(2):380-7. (In eng).
104. Weberruß H, Pirzer R, Schulz T, et al. Reduced arterial stiffness in very fit boys and girls. *Cardiol Young* 2017;27(1):117-124. (In eng).
105. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009;206(2):458-63. (In eng).
106. Semmler L, Weberruß H, Baumgartner L, Pirzer R, Oberhoffer-Fritz R. Vascular diameter and intima-media thickness to diameter ratio values of the carotid artery in 642 healthy children. *Eur J Pediatr* 2021;180(3):851-860. (In eng).
107. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80. (In eng).
108. Dalla Pozza R, Pirzer R, Beyerlein A, et al. Beyond intima-media-thickness: Analysis of the carotid intima-media-roughness in a paediatric population. *Atherosclerosis* 2016;251:164-169. (In eng).
109. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR* 2010;135.
110. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis* 2015;238(1):9-16. (In eng).
111. Koibuchi H, Kotani K, Minami T, Konno K, Taniguchi N. Endothelial dysfunction by flow-mediated dilation assessed ultrasonically in patients with Kawasaki Disease. *Minerva Pediatr* 2016;68(2):143-7. (In eng).
112. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043-65. (In eng).
113. De Bock F, Jarczok MN, Hoffmann K, Buchhorn R. Do our children lose vagus activity? Potential time trends of children's autonomic nervous system activity. *Int J Cardiol* 2013;170(2):e30-e32.
114. Massin M, von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 1997;18(4):297-302. (In eng).

115. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(8):791-9. (In eng).
116. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm* 2016;13(6):1309-16. (In eng).
117. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007;74(2):224-242.
118. Alen NV. The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway in Humans: State-of-the-Art Review and Future Directions. *Neurosci Biobehav Rev* 2022:104622. (In eng).
119. Sheldon RS, Grubb BP, 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12(6):e41-63. (In eng).
120. Pal GK, Pal P, Nanda N, Lalitha V, Dutta TK, Adithan C. Sympathovagal Imbalance in Young Prehypertensives: Importance of Male-Female Difference. *Am J Med Sci* 2012.
121. Jelinek HF, Md IH, Al Aubaidy H, Khandoker AH. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the framingham risk score in a rural population. *Front Physiol* 2013;4:186.
122. Speer KE, Koenig J, Telford RM, et al. Relationship between heart rate variability and body mass index: A cross-sectional study of preschool children. *Prev Med Rep* 2021;24:101638. (In eng).
123. Finger JD, Varnaccia G, Borrmann A, Lange C, Mensink G. Körperliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2018.
124. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 9789240015128. 2020. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>).
125. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006;117(2):544-59. (In eng).
126. BZgA. Medienzeiten festlegen – Worauf müssen Eltern achten? (<https://www.ins-netz-gehen.info/eltern/beratung-und-informationen-zur-mediennutzung/zeitlimit-handyl/>).
127. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016;12(6):785-6. (In eng).
128. Mind-Body Therapies in Children and Youth. *Pediatrics* 2016;138(3) (In eng).
129. Bundesärztekammer. REZEPT FÜR BEWEGUNG - Regelmäßige körperliche Aktivität tut Ihnen und Ihrer Gesundheit gut! ([https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Themen/Public\\_Health/Rf\\_B\\_Rezept-fuer-Bewegung\\_SPG\\_DKH\\_20211006\\_Ansicht.PDF](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Public_Health/Rf_B_Rezept-fuer-Bewegung_SPG_DKH_20211006_Ansicht.PDF)).
130. Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2016;31(5):551-65. (In eng).
131. Barr DA. The Childhood Roots of Cardiovascular Disease Disparities. *Mayo Clin Proc* 2017;92(9):1415-1421. (In eng).
132. Sitzberger C, Hansl J, Felberbaum R, Brössner A, Oberhoffer-Fritz R, Wacker-Gussmann A. Physical Activity in High-Risk Pregnancies. *J Clin Med* 2022;11(3) (In eng).
133. Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R, Meyle K, et al. Gestational Diabetes: Physical Activity Before Pregnancy and Its Influence on the Cardiovascular System. *Front Pediatr* 2020;8:465. (In eng).
134. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med* 2018;52(21):1339-1346. (In eng).
135. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, et al. [Nutrition in pregnancy - Practice recommendations of the Network "Healthy Start - Young Family Network"]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(24):1309-14. (In ger).
136. Hummel S, Weiß A, Bonifacio E, et al. Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. *Am J Clin Nutr* 2021;114(1):134-142. (In eng).
137. Duan C, Du ZD, Wang Y, Jia LQ. Effect of pravastatin on endothelial dysfunction in children with medium to giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *World J Pediatr* 2014;10(3):232-7. (In eng).
138. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J* 2020;84(8):1348-1407. (In eng).

139. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflam* 2014;2014:689360. (In eng).
140. Chen SJ, Tsui PF, Chuang YP, et al. Carvedilol Ameliorates Experimental Atherosclerosis by Regulating Cholesterol Efflux and Exosome Functions. *Int J Mol Sci* 2019;20(20) (In eng).
141. Jakob A, Hufnagel M. Inflammation bei pädiatrischem COVID-19: Nachsorge von Kindern bei PIMS. *Dtsch Arztebl* 2021(118(40): A-1814 / B-1502).
142. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation* 2018;137(11):1176-1191. (In eng).
143. Sloof N, Hendershot E, Griffin M, Anderson L, Marjerrison S. The Impact of Physical Activity on the Health of Young Adult Survivors of Childhood Cancer: An Exploratory Analysis. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019;8(5):602-609. (In eng).
144. Mayes J, Brown MC, Davies N, Skinner R. Health promotion and information provision during long-term follow-up for childhood cancer survivors: A service evaluation. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;33(6):359-370. (In eng).
145. Schuster S, Hahn B, Beck JD, et al. Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen. AWMF 2021(AWMF-Register-Nr. 025/003).
146. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2022.
147. Reinehr T, Kersting M, Wollenhaupt A, et al. [Evaluation of the training program "OBELDICKS" for obese children and adolescents]. *Klin Padiatr* 2005;217(1):1-8. (In ger).
148. Tigerkids: Kindergarten aktiv. (<https://www.tigerkids.de/>).
149. Gesundheit Bf. In Form: Deutschlands Initiative für gesunde Ernährung und mehr Bewegung. (<https://in-form.de/netzwerk/projekte/gefoiderte-projekte/projekte-des-bmg-zur-praevention-von-uebergewicht-bei-kindern-und-jugendlichen>).
150. Schulportal DD. Bewegte Schule: Bewegungspausen für die Konzentration. 2021. (<https://deutsches-schulportal.de/konzepte/bewegte-schule-konzentration-durch-springen-rennen-kraefte-messen/>).
151. Bayern GgS. Landesprogramm für die gute gesunde Schule. Bayerisches Staatsministerium für Unterricht und Kultus. (<https://www.ggs.bayern.de/>).
152. Ewer AK. Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Defects: A Life-Saving Test for All Newborn Babies. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(1):14. (In eng).
153. Lindinger A, Dähnert I, Riede FT. Stellungnahme zum Pulsoximetrie-Screening zur Erfassung von kritischen angeborenen Herzfehlern im Neugeborenenalter. 2013.
154. Gesundheit D. U1: erste Vorsorgeuntersuchung für Ihr Baby. (<https://www.dak.de/dak/leistungen/u1-untersuchung-nach-der-geburt-2081246.html#/>).
155. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9835):2459-2464. (In eng).
156. Wacker-Gussmann A, Ehringer-Schetitska D, Herceg-Cavrak V, et al. Prevention of delayed diagnosis in congenital heart disease. *Cardiol Young* 2019;29(5):730-731. (In eng).
157. Insel RA, Dunne JL, Ziegler AG. General population screening for type 1 diabetes: has its time come? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(4):270-6. (In eng).
158. Kick K, Assfalg R, Aydin S, et al. Recruiting young pre-symptomatic children for a clinical trial in type 1 diabetes: Insights from the Fr1da insulin intervention study. *Contemp Clin Trials Commun* 2018;11:170-173. (In eng).
159. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *Jama* 2020;323(4):339-351. (In eng).
160. Sanin V, Schmieder R, Ates S, et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health* 2022;32(3):422-428. (In eng).
161. Kordonouri O, Lange K, Boettcher I, et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis* 2019;280:85-91. (In eng).
162. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiology in the Young* 2017;27(S3):S1-S105.