

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

(Direktor: Prof. Dr. Peter Ewert)

Korrelation rechtsventrikulärer Hypertrophie und rechtsventrikulären Drucks mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomografie und invasiver Druckmessungen

Jennifer Lara Elisabeth Stamm

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. Priv.-Doz. Dr. Andreas Eicken

Die Dissertation wurde am 16.07.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	2
2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
4	Einleitung	7
4.1	Hypertrophie des Herzens.....	9
4.1.1	Definition der Hypertrophie.....	9
4.1.2	Formen der Hypertrophie	9
4.1.3	Folgen einer Hypertrophie.....	10
4.2	Angeborene Herzfehler mit erhöhtem rechtsventrikulären Druck und Volumen.....	11
4.2.1	Rechts-Links-Shunts	11
4.2.1.1	Fallot`sche Tetralogie.....	12
4.2.1.2	Pulmonalatresie mit/ohne VSD.....	12
4.2.1.3	Truncus arteriosus communis	13
4.2.2	Herzfehler ohne Shunt-Verbindung	14
4.2.2.1	Kongenitale Pulmonalstenose	14
4.2.2.2	Kongenitale Aortenklappenstenose	15
5	Magnetresonanztomografie.....	16
6	Herzkatheter.....	18
7	Klinische Studie.....	20
7.1	Patientenkollektiv	20
7.2	Methode	22
8	Ergebnisse	27
8.1	Myokardiale Masse	27
8.2	Systolischer RV und LV Druck.....	29
8.3	Korrelation der RV-Masse und des ventrikulären Drucks.....	30
9	Diskussion.....	37
9.1	Belegende Studie	37
9.2	Widerlegende Studien	38
9.3	Diskussion der Studie und Limitationen.....	41
10	Zusammenfassung.....	44
11	Abbildungen und Tabellen.....	45
11.1	Tabellen	45
11.1.1	Eingeschlossene Patienten (Geschlecht, Alter, Herzfehler).....	45
11.1.2	Myokardiale Masse anhand der Magnetresonanztomografie.....	46
11.1.3	Männliche und weibliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse	46

11.1.4	Rechts- und linksventrikuläre Drücke gemessen im Herzkatheter.....	47
11.2	Abbildungen	48
11.2.1	Formen der Hypertrophie	48
11.2.2	Verteilung der angeborenen Herzfehler unter den Probanden.....	48
11.2.3	MRT-Bilder	49
11.2.4	RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch.....	51
11.2.5	Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei Männern.....	52
11.2.6	Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei Frauen.....	53
11.2.7	Indizierte Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei über 18-Jährigen	54
11.2.8	Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei unter 18-Jährigen	55
12	Literaturverzeichnis	56
13	Eidesstattliche Erklärung	59

2 Abkürzungsverzeichnis

AS:	Aortenstenose
ASD:	Vorhofseptumdefekt
CMR:	Cardiovascular Magnetic Resonance
EDP:	enddiastolischer Druck
ESV:	endsystolisches Volumen
GE:	Gradienten-Echo
HZV:	Herzzeitvolumen
JCMR:	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
LV:	linksventrikulär
MRT:	Magnetresonanztomografie
MPI:	Myocardial performance index
PAB:	Pulmonary artery banding
PDA:	persistierender Ductus arteriosus
PFO:	persistierendes Foramen ovale
PH:	pulmonale Hypertension
PS:	Pulmonalstenose
RV:	rechtsventrikulär
SE:	Spin-Echo
SV:	Schlagvolumen
Syst:	systolisch
TAC:	Transverse Aortic Constriction
TE:	Time of Echo
TR:	Time of Repetition
TRUFI:	True Fast Imaging with Steady-State Free Precession
VSD:	Ventrikelseptumdefekt

3 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: normal (links), exzentrische Hypertrophie (rechts) und konzentrische Hypertrophie (mittig)	10
Abbildung 2: Verteilung der angeborenen Herzfehler unter den Probanden (Herzfehler in %).....	21
Abbildung 3: Vierkammerblick (MRT).....	22
Abbildung 4: Bildachsen (MRT)	23
Abbildung 5: (Beispiel 1) Markierung des rechten Ventrikels (MRT); rot: Endokard; grün: Grenze zwischen Endokard und Lumen mit/ohne Septum; oben: ohne Graphik und ohne Markierung; mittig: mit Markierung mit Septum; unten: mit Markierung ohne Septum	24
Abbildung 6: (Beispiel 2) Markierung des rechten Ventrikels (MRT); rot: Endokard; grün: Grenze zwischen Endokard und Lumen mit/ohne Septum; oben: ohne Graphik und ohne Markierung; mittig: mit Markierung mit Septum; unten: mit Markierung ohne Septum	25
Abbildung 7: RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst	30
Abbildung 8: RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst	31
Abbildung 9: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst	31
Abbildung 10: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst	32
Abbildung 11: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei Männern	32
Abbildung 12: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei Männern	33
Abbildung 13: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei Frauen.....	33
Abbildung 14: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei Frauen.....	34
Abbildung 15: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei über 18 Jährigen.....	34
Abbildung 16: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei über 18 Jährigen.....	35
Abbildung 17: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei unter 18 Jährigen.....	35
Abbildung 18: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei unter 18 Jährigen.....	36

Tabelle 1: Eingeschlossene Patienten (Geschlecht, Alter, Herzfehler) mit Z.n. Homo-/Allograft und Reststenosen und -insuffizienzen	20
Tabelle 2: Messwerte der myokardialen Masse (*Masse indiziert)	27
Tabelle 3: männliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse nach Alter	28
Tabelle 4: weibliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse nach Alter	28
Tabelle 5: im Herzkatheter gemessene systolische Druckwerte links- und rechtsventrikulär	29

4 Einleitung

“It has long been recognized that hypertension is commonly accompanied by enlargement of the ventricle.” (Chanutin, Barksdale 1933, p.739). Mit diesen Worten begannen bereits 1933 die Biochemiker A. Chanutin und E. Barksdale ihre tierexperimentelle Arbeit. Über eine partielle Nephrektomie in Ratten wurden erhöhte Druckverhältnisse bewusst induziert und daraufhin mit dem steigenden Durchmesser der Muskelfasern ins Verhältnis gesetzt. Erstmals konnte so eine direkte Korrelation zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und Hypertension nachgewiesen werden.

Was diese zwei Wissenschaftler bereits vor über 80 Jahren herausfinden konnten, gilt auch heute noch als aktuelle Lehrmeinung. In den Lehrbüchern der Kardiologie steht geschrieben, wie es auch im Medizinstudium gelehrt wird, dass die Hypertrophie des Herzens auf erhöhte Druck- bzw. Volumenbelastung zurückzuführen ist.

So erscheinen in diesem Zeitraum diverse Studien, die diesen Zusammenhang weiter ergründen sollten. Dabei werden auch Arbeiten veröffentlicht, die diesen Zusammenhang in Frage stellen und auch andere Einflussfaktoren in Betracht ziehen. Der Großteil all dieser Projekte jedoch, die das Ausmaß der ventrikulären Hypertrophie und deren Ursachen untersuchen, bezieht sich auf die linke Herzkammer. Bisher sind kaum Analysen zur Reaktion der rechten Herzkammer auf erhöhten Druck durchgeführt worden.

Aus diesem Grunde stellt sich hiermit zum einen die Frage, wie sich der rechte Ventrikel bei erhöhtem Druck verhält. Korrelieren dessen Masse und Druck tatsächlich direkt miteinander? Kann von der rechtsventrikulären Masse direkt auf den rechtsventrikulären Druck geschlossen werden?

Zum anderen soll hier auch diskutiert werden, ob zwischen den einzelnen Studienarten, tierexperimentell wie klinisch, eine Diskrepanz hinsichtlich der Ergebnisse besteht.

Zuletzt folgt noch ein kurzer Überblick über die Inhalte der einzelnen Kapitel: Zuerst werden allgemeine Informationen über Herzhypertrophie und angeborene Herzfehler, die mit erhöhten Druck- und Volumenbelastungen einhergehen, geschildert. Daraufhin erfolgt eine kurze Erläuterung der Techniken der

Magnetresonanztomografie und Herzkatheterdiagnostik, die als Grundlagen für die Messwerte in dieser Studie dienten. Im Anschluss wird die klinische Studie selbst dargestellt. Schließlich wird das Resultat anhand von anderen Studien diskutiert.

4.1 Hypertrophie des Herzens

4.1.1 Definition der Hypertrophie

„Eine Organvergrößerung aufgrund einer Zellvergrößerung des Parenchyms nennt man Hypertrophie.“ (Bühling, Lepenies, Witt 2008, p.9) Die Myokardmasse des Herzens, also die Wanddicke, nimmt zu. Makroskopisch ist das Organ vergrößert und schwerer, mikroskopisch erscheinen große Zellen mit vermehrt zytoplasmatischen Organellen. Ursachen für ein kardiales Remodeling können sowohl mechanische als auch chemische Stressoren sein. Damit assoziierte Faktoren sind eine Hypertrophie der Myozyten, ein erhöhter Anbau extrazellulärer Matrix und Gefäßveränderungen. (Souders, Borg, Banerjee et al. 2012, p.1226) Eine gesteigerte mechanische Beanspruchung des Herzens ist entweder auf eine stärkere Druck- oder Volumenbelastung zurückzuführen. (Bühling, Lepenies, Witt 2008, p.9) Um dies zu kompensieren, dilatiert einerseits der betroffene Ventrikel, wodurch das Myokard progredient geschädigt wird, andererseits bauen sich die Myozyten um und hypertrophieren. (Hoppe, Böhm, Dietz et al. 2005, p.489) Kurzfristig hat dieser Mechanismus einen positiven Effekt, da die Auswurfleistung des Herzens und damit die körperliche Belastbarkeit aufrechterhalten werden kann. Langfristig hingegen ist die Wandspannung dauerhaft erhöht und der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt, sodass dies zu einem Herzversagen führen kann. (Renz-Polster, Krautzig 2013, p. 82) Die Zunahme der Muskelzellmasse ist jedoch nach der Beseitigung der Ursache potentiell reversibel.

4.1.2 Formen der Hypertrophie

Es können zwei Formen der Hypertrophie unterschieden werden: Erstere ist die exzentrische Hypertrophie. Diese geht auf eine vermehrte Volumenbelastung infolge von beispielsweise Klappenfehlern, wie der Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, zurück. Durch die Dilatation der betroffenen Herzkammer können das SV und der EDP anfänglich konstant gehalten werden. Ab einer bestimmten Größe des Ventrikels fällt jedoch das SV, der EDP und das ESV steigen an. (Der vorangegangene Abschnitt bezieht sich auf das Lehrbuch des Herausgebers Herold 2013, p. 173)

Bei der zweiten Form handelt es sich um die konzentrische Hypertrophie, bei der das Ventrikelvolumen vermindert ist. Diese entsteht aufgrund einer zunehmenden Druckbelastung, zum Beispiel bei einer arteriellen Hypertonie oder

Klappenfehlern, wie der Aorten- oder Pulmonalklappenstenose. Um den erhöhten Widerstand überwinden zu können, nimmt die Herzmuskelmasse zu. So bleibt das HZV vorerst im Normbereich. (Herold 2013, p. 170)

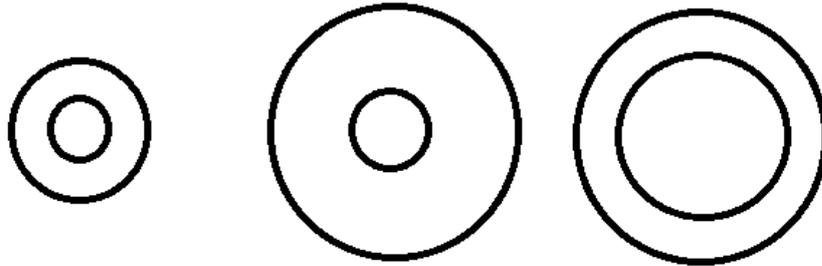


Abbildung 1: normal (links), exzentrische Hypertrophie (rechts) und konzentrische Hypertrophie (mittig)

Beide Kompensationsmechanismen dienen zunächst der Vorbeugung von weitreichenderen Folgen und Komplikationen.

4.1.3 Folgen einer Hypertrophie

Infolge der Hypertrophie des Herzens ist das Verhältnis des myokardialen Sauerstoffbedarfs und -angebotes gestört. Dadurch ist das Risiko einer myokardialen Ischämie deutlich erhöht.

Außerdem kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung, die zu einem Rückwärtsversagen führt: Vor dem linken Herzen bildet sich ein Lungenödem; vor dem rechten Herzen entwickeln sich periphere Ödeme, ein Aszites, eine Stauungsleber und -gastritis.

Des Weiteren entsteht eine systolische Funktionsstörung, eine Verminderung der myokardialen Kontraktilität. Dadurch kommt es zu einem Vorwärtsversagen: Das HZV nimmt ab, wodurch die Peripherie minderdurchblutet wird und vorzeitige Ermüdungserscheinungen und Muskelschwäche auftreten. (Der vorherige

Abschnitt bezieht sich auf das Lehrbuch des Herausgebers Herold 2013, pp. 209/210.)

Langfristig münden diese Folgen einer Hypertrophie in einer Herzinsuffizienz. Diese ist definiert als „die Unfähigkeit des Herzens, bei normalen Füllungsdrücken die Körperperipherie ausreichend mit Blut – und damit Sauerstoff und Substraten – zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung sicherzustellen“. (Renz-Polster, Krautzig 2013, p. 80) Dieses Krankheitsbild ist eine wahre Volkskrankheit: Circa zwei Prozent der Bevölkerung sind betroffen, wobei die Prävalenz altersabhängig deutlich zunimmt (circa zehn Prozent bei den über 80-Jährigen). (Hoppe, Böhm, Dietz et al. 2005, p.489) Die Inzidenz beträgt 5/1000 Neuerkrankungen pro Jahr. „Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt insgesamt nur etwa 50%.“ (Renz-Polster, Krautzig 2013, p. 80)

Diese epidemiologischen Daten heben die klinische Relevanz der Herzinsuffizienz und einer ihrer Ursachen, der Herzhypertrophie, hervor. So lohnt es sich deshalb umso mehr, den Ursachen der Hypertrophie sowie auch deren Zusammenhänge hinsichtlich Volumen- und Druckbelastung weiter auf den Grund zu gehen.

4.2 Angeborene Herzfehler mit erhöhtem rechtsventrikulären Druck und Volumen

Im Folgenden werden angeborene Herzfehler, die mit erhöhtem rechtsventrikulärem Druck einhergehen können, im Überblick zusammengefasst. Die folgende Aufzählung richtet sich nicht nach der tatsächlichen Häufigkeitsverteilung, sondern nach den Herzfehlern der untersuchten Patienten in dieser Studie.

4.2.1 Rechts-Links-Shunts

Rechts-Links-Shunts führen dazu, dass deoxygeniertes Blut in den großen Systemkreislauf gelangt, wodurch eine Zyanose entsteht. Voraussetzung hierfür ist zum einen, dass eine pathologische Kurzschlussverbindung zwischen linken und rechten Herzen besteht und zum anderen, dass der rechtsventrikuläre Druck den linksventrikulären Druck übersteigt.

4.2.1.1 Fallot'sche Tetralogie

Hierbei handelt es sich um den häufigsten angeborenen zyanotischen Herzfehler. Er setzt sich aus einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, einem VSD, einer Dextro- und Anteposition der Aorta („reitende Aorta“) und einer konsekutiven Rechtsherzhypertrophie zusammen. Letztere entsteht im Verlauf infolge der rechtsventrikulären Ausflussbahn und dem druckangleichenden VSD, die beide zu erhöhten Druckverhältnissen im rechten Ventrikel führen. Aus der dadurch steigenden Herzmuskelaktivität resultiert eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, die längerfristig in eine Rechtsherzinsuffizienz mündet. Außerdem gelangt einerseits über den VSD sauerstoffarmes Blut aus dem rechten Ventrikel direkt in den linken Ventrikel, andererseits wird die Lunge durch die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts minderdurchblutet, sodass weniger oxygeniertes Blut in das linke Herz und damit in den großen Körperkreislauf fließt. Dies hat zur Folge, dass betroffene Patienten aufgrund der zentralen Zyanose unter anderem an Tachypnoe, vermehrtem Schwitzen und hypoxischen Anfällen leiden. (Der vorherige Abschnitt bezieht sich auf das Buch der Herausgeberin Muntau 2009, pp.284/285.)

Die spezifische Diagnostik erfolgt mittels EKG, Echokardiographie, Kernspintomografie und Herzkatheter. Therapeutisch erfolgen innerhalb des ersten Lebensjahres die Dilatation der Pulmonalarterie und ein Patchverschluss des VSD. (Herold 2013, pp.193-197) Durch eine frühzeitige Diagnostik und Operation kann der Effekt einer langanhaltenden Hypoxie und erhöhten Druckbelastung minimiert werden.

4.2.1.2 Pulmonalatresie mit/ohne VSD

Die Pulmonalatresie macht weniger als ein Prozent aller angeborener Vitien aus. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt ist komplett verschlossen, da die Pulmonalklappe oder die zentralen Pulmonalarterien nicht angelegt bzw. hypoplastisch sind. Beides hat zur Folge, dass die Lunge nicht über den rechten Ventrikel, sondern über einen offenen Ductus arteriosus bzw. über Kollateralen versorgt wird. Je ausgeprägter die Umgehungskreisläufe sind, desto besser kann der Defekt kompensiert werden. Der rechte Ventrikel wird besonders druckbelastet und hypertrophiert.

Folgende zwei Varianten können unterschieden werden: Die Erste umfasst zusätzlich einen VSD, wodurch sauerstoffarmes Blut vom rechten Ventrikel über einen Shunt in den linken Ventrikel und damit arteriovenöses Mischblut in den

Körperkreislauf gelangt. Bei der Zweiten liegt ein ASD oder ein offenes Foramen ovale kombiniert mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz vor. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz führt durch eine vermehrte Volumenbelastung zu einer Dilatation des rechten Vorhofs. Über einen ASD bzw. ein offenes Foramen ovale fließt das Blut vom rechten Atrium weiter in das linke Atrium. Es kommt es zu einer Zyanose. Die meisten Säuglinge überleben nur durch einen persistierenden Ductus arteriosus bzw. eine ausreichende Kollateralisierung.

Dieser Herzfehler fällt schon im Neugeborenenalter durch eine schwere Zyanose und Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz auf.

Diagnostisch erfolgen speziell eine Echokardiografie und ein Herzkatheter. Röntgenologisch zeigt sich in der Lunge ein Gefäßrarefizierung.

Therapeutisch erfolgt in den ersten Lebenstagen zuerst eine Prostaglandinfusion zur Offenhaltung des Ductus arteriosus, der die Lungenperfusion aufrechterhält. Im Verlauf werden je nach Risikokonstellation diverse operative Verfahren in Erwägung gezogen. Häufig sind allerdings Lungensegmente jenseits der Herzklappe durch die verminderte Durchblutung unterentwickelt und können auch nach Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts keinen Gasaustausch ermöglichen. (Dieses Kapitel bezieht sich auf das Lehrbuch der Herausgeber Gortner, Meyer, Sitzmann 2012, pp. 345-347.)

4.2.1.3 Truncus arteriosus communis

Ein Truncus arteriosus communis gehört mit einer Häufigkeit von weniger als 1% zu den sehr seltenen aller angeborenen Herzfehlern. Hierbei entspringt eine gemeinsame große Arterie aus beiden Ventrikeln zusammen, häufig kombiniert mit einem VSD. Embryologisch ist dieser Defekt auf das Ausbleiben der Trunkusseptierung zwischen der A. pulmonalis und Aorta zurückzuführen. Dadurch kommt es zum einen zu einer Vermischung von sauerstoffarmen Blut aus dem Körperkreislauf mit sauerstoffreichen Blut aus dem Lungenkreislauf und zum anderen werden beide Ventrikel deutlich mehr volumenbelastet. Daraus resultiert wiederum eine Rechtsherzhypertrophie. (Der vorherige Abschnitt bezieht sich auf das Lehrbuch der Herausgeber Schumacher, Hess, Bühlmeier 2007, p. 367)

Die Einteilung nach van Praagh unterscheidet zwei Typen: Bei Typ A ist ein VSD vorhanden, bei Typ B nicht.

Die Betroffenen entwickeln bereits im Neugeborenenalter eine Zyanose und eine Herzinsuffizienz mit Tachykardie, Dyspnoe und starken Schwitzen. (Schumacher, Hess, Bühlmeier 2007, p.370)

Apparative Methoden der Wahl zur zuverlässigen Diagnostik sind die Echokardiographie und der Herzkatheter. Als Verlaufskontrolle dienen u.a. die Magnetresonanztomografie und die Computertomografie.

Therapeutisch wird in den meisten Fällen eine Korrekturoperation empfohlen: diese umfasst je nach Art der Fehlbildungen beispielsweise einen Patch-Verschluss des VSD, sodass die Aorta nur noch Blut aus dem linken Ventrikel erhält. Zusätzlich ist eine Verbindung zwischen dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und den Lungengefäßen über ein Conduit notwendig. (Gortner, Meyer, Sitzmann 2012, p.356) Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei circa 80%. (Haas, Sachweh, Dähnert 2013, p.7)

4.2.2 Herzfehler ohne Shunt-Verbindung

4.2.2.1 Kongenitale Pulmonalstenose

Bei der Pulmonalstenose liegt eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes vor und verursacht so eine Abflussbehinderung in die Lunge. Häufig liegen zusätzlich ein ASD oder ein PFO vor. Sieben Prozent aller angeborenen Herzfehler gehen auf dieses Vitium zurück. (Muntau 2009, p. 279)

Hämodynamisch geschieht Folgendes: Prästenotisch, also im rechten Ventrikel und Vorhof, steigt der Druck. Dies führt zu einer konzentrischen Rechtsherzhypertrophie und langfristig zu einer Rechtsherzdekompensation. Poststenotisch sinkt der Druck und der Pulmonalisstamm dilatiert aufgrund von Turbulenzen. Sekundär entwickelt sich nicht selten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. (Der vorherige Abschnitt bezieht sich auf das Lehrbuch der Herausgeber Gortner, Meyer, Sitzmann 2012, p. 342.)

Vier verschiedene Formen können unterschieden werden: Valvuläre Stenosen betreffen die Klappe selbst, subvalvuläre Stenosen sind im Bereich des Infundibulums lokalisiert, supralvalvuläre Stenosen im Pulmonalisstamm oder dessen Seitenästen und Stenosen in der Peripherie in den entfernteren Lungenarterien.

Die Schweregradeinteilung erfolgt über die Bestimmung des Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie mittels Echokardiographie. (Herold 2013, p. 177)

Die Klinik der Pulmonalstenose ist je nach Grad der Stenose sehr variabel: In leichten Fällen können die Patienten bis ins Erwachsenenalter weitestgehend asymptomatisch bleiben; ausgeprägte Stenosen fallen durch verminderte Belastbarkeit, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen auf; kritische Stenosen kombiniert mit einem Rechts-Links-Shunt führen bereits bei Neugeborenen zu einer schweren Herzinsuffizienz und Zyanose. (Muntau 2009, p. 279)

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach klinischer Symptomatik und Schweregrad der Obstruktion: Methode der Wahl ist in den meisten Fällen die Ballondilatation. Die Prognose nach interventioneller Therapie ist gut, die Hypertrophie kann sich wieder zurückbilden. (Gortner, Meyer, Sitzmann 2012, p. 343)

4.2.2.2 Kongenitale Aortenklappenstenose

Die kongenitale Aortenklappenstenose ist eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts. Diese macht ungefähr sechs Prozent aller angeborenen Herzfehler aus. (Renz-Polster, Krautzig 2013, p. 132)

Pathophysiologisch entsteht prästenotisch aufgrund des hohen Drucks zur Überwindung der Verengung eine konzentrische Linksherzhypertrophie. Primär wiederum kommt es dadurch zu einer Störung der diastolischen Füllungsleistung, sodass ein Rückwärtsversagen mit Stauung von venösem Blut in die Lunge entsteht und sich in einer pulmonalen Hypertonie manifestiert. Diese Lungenstauung löst Luftnot und eine zunehmende Leistungsminderung aus. Bei hochgradigen Stenosen kann die pulmonale Hypertonie persistieren und sich somit schädigend auf das rechte Herz auswirken. In solch einem Falle ist es möglich, dass auch der rechte Ventrikel hypertrophiert und dekompensiert. Langfristig vermindert sich zudem die systolische Auswurfleistung, wodurch weniger Blut in den großen Systemkreislauf gepumpt wird. Klinisch macht sich dies durch Synkopen, Schwindel und verminderte Belastbarkeit bemerkbar. Außerdem kann es infolge der Zunahme der Myokardmasse und dem daraus resultierenden erhöhten Sauerstoffbedarf zum Beschwerdebild einer Angina pectoris kommen. (Der vorherige Abschnitt bezieht sich auf das Lehrbuch des Herausgebers Herold 2013, pp. 170, 208/209, 407.)

Zur Basisdiagnostik zählt die Echokardiografie zur Bestimmung des Druckgradienten über der Klappe und Ermittlung der Klappenöffnungsfläche. Die

Herzkatheteruntersuchung dient der weiteren Abklärung und gegebenenfalls auch der sofortigen Intervention.

Therapeutisch wird je nach Klinik und Schweregrad eine Ballondilatation oder ein Klappenersatz empfohlen. Das Risiko besteht darin, dass sich nach Jahren eine Insuffizienz der Aortenklappe ausbildet, sodass diese chirurgisch ersetzt werden muss. Ein Klappenersatz kann entweder mittels Homograft, also der Pulmonalklappe (Ross-OP), oder mechanisch bzw. heterolog erfolgen. (Gortner, Meyer, Sitzmann 2012, p. 350) In der Regel resultiert daraus eine Umkehr des linksventrikulären Remodelings.

5 Magnetresonanztomografie

In dieser Studie wird zur Datenerhebung die Magnetresonanztomografie verwendet. Deshalb wird im Folgenden in aller Kürze auf die Funktionsweise eingegangen.

Anders als bei der Computertomografie werden bei der Magnetresonanztomografie keine Röntgenstrahlen verwendet, sondern ein Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse.

Für die MRT-Bildgebung ist das Wasserstoffproton (H^+), ein positives Ion, von entscheidender Bedeutung. Es kommt zum einen im Körper sehr häufig vor und zum anderen besitzt es die höchste Sensitivität. Protonen eines Atomkerns besitzen einen Eigendrehimpuls (spin), wodurch die Atomkerne ein magnetisches Moment erhalten. Normalerweise sind diese unzähligen magnetischen Ionen im menschlichen Körper ungeordnet, weshalb der Körper nicht magnetisch ist. Durch den Einfluss eines von außen einwirkenden Magnetfeldes großer Stärke, wie zum Beispiel in Form einer MRT-Röhre, richten sich die Protonen entlang einer Achse aus. Der eine Teil richtet sich parallel aus (energieärmerer Zustand), der andere Teil antiparallel (energiereicherer Zustand). Die Protonen drehen sich um die eigene Achse (Spin-Achse) und rotieren um die Achse des Hauptmagnetfeldes (Präzessionsbewegung). Die Frequenz, mit der sich Protonen um die Achse des Hauptmagnetfeldes drehen, heißt Präzessionsfrequenz oder Larmor-Frequenz. Sie verhält sich proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die Frequenz des Hochfrequenzimpulses ist dabei gleich der Larmor-Frequenz (Resonanzbedingung), da ansonsten kein messbarer Effekt eintritt. Hochfrequenzimpulse haben zwei Effekte auf Protonen: zum einen werden diese angeregt, von der energieärmeren parallelen Ausrichtung in die energiereichere Antiparallele

überzugehen; zum anderen werden sie synchronisiert, sie befinden sich also alle in der gleichen Phase um die Hauptmagnetfeldachse. In der Magnetresonanztomografie wird daraufhin die insgesamt bestehende Gesamtmagnetisierung in Form eines Vektorpfeiles gemessen. Sobald der Hochfrequenzimpuls beendet wird, fallen die antiparallelen Protonen wieder zurück in den parallelen Zustand. Durch diese „Abregung“ der Protonen, indem sie den energiereicheren Zustand verlassen, entsteht ein Hochfrequenzsignal, das deutlich schwächer ist als das eingestrahlte Signal. Dies wird als Längsrelaxation bezeichnet. Unter Querrelaxation wird eine „Desynchronisierung“ der Protonen verstanden, diese befinden sich nun nicht mehr an exakt gleicher Stelle um die Hauptmagnetfeldachse. Beschrieben werden diese Komponenten durch die Zeitkomponenten T1 und T2. Diese Zeiten sind in den diversen Geweben sehr unterschiedlich. Die Längsrelaxation wird als T1 bezeichnet. Diese Zeit ist davon bestimmt, wie schnell die Protonen die aufgenommene Energie in die Umgebung abgeben können, was abhängig vom jeweiligen Gewebe ist. Die Querrelaxationszeit wird als T2 bezeichnet. Je freier sich die Protonen bewegen können, desto länger bleiben sie synchron, wie z.B. in Wasser.

In der T1-Gewichtung erscheint Fettgewebe hyperintens, in der T2-Gewichtung erscheinen Flüssigkeiten, wie Liquor oder Ödeme, hyperintens.

Ein MRT-Gerät besteht aus einem Magnet, Gradienten- und Shim-Spulen, Sende- und Empfangsspulen und einem Rechner zur Datenverarbeitung und Bildberechnung. Gängig sind supraleitende Magnete. Eine optimale Feldstärke für die Diagnostik liegt bei circa 1,0 bis 1,5 Tesla. Je höher die Feldstärke ist, desto besser ist die Auflösung der Bilder und desto schneller funktioniert die Bildgebung. Gradientenspulen liegen im Inneren des supraleitenden Magneten und dienen zur Überlagerung des Hauptmagnetfeldes mit weiteren Magnetfeldern. Hochfrequenzspulen dienen der Einstrahlung eines Hochfrequenzsignals bzw. dem Empfang.

Bilder entstehen durch Hochfrequenzsignale, die von Geweben abgegeben werden, nachdem diese von einem Hochfrequenzsignal angeregt worden sind. Verschiedene Signalintensitäten ergeben sich in Abhängigkeit von Gewebeparametern, dem Sequenztyp und der Parameterwahl, TR und TE. TR steht für die Repetitionszeit, also dem Zeitabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenzimpulsen. TE steht für die Echozeit, also dem Zeitabstand zwischen dem anregenden Hochfrequenzimpuls und der Aufnahme des vom Patienten zurückgesandten Signals. Grundsätzlich werden zwei Sequenzen

unterschieden: die Spin-Echo (SE) und die Gradienten-Echo (GE)-Sequenz. In SE-Sequenzen werden immer 90° - und 180° - Impulse verwendet. Ein Anregungsimpuls mit einem Winkel von 90° löst eine Transversalmagnetisierung aus. Nach einer bestimmten Zeit wird der 180° -Impuls eingestrahlt. Dadurch kommt es zur Spiegelung und es entsteht ein Spinechosignal. TR ist der Abstand zwischen zwei 90° -Impulsen. TE ist die Zeit zwischen dem 90° -Impuls und dem Maximum des Spinechosignals. Dies ist zeitaufwändiger und anfälliger für Bewegungsartefakte. GE-Sequenzen verwenden unter 90° - Impulse und keine 180° -Impulse. Sie sind somit schneller, jedoch wesentlich empfindlicher bezüglich beispielsweise Metallartefakten.

SE-Sequenzen spielen aufgrund der langen Messzeiten eine untergeordnete Rolle, dagegen werden beispielsweise EKG-getriggerte Turbospinechosequenzen (TSE-Sequenzen) verwendet, die Aufnahmen in einem Atemstillstand ermöglichen. Anwendung finden sie zum Beispiel zur Gewebecharakterisierung von Tumoren. Steady-State-free-Precession-Sequenzen (SSFP) zeichnen sich durch sehr kurze Repetitions- und Echozeiten aus. GE-Sequenzen eignen sich hingegen besser zur Darstellung dynamischer Bilder. Fließendes Blut wird signalreich, Myokard signalarm dargestellt. (Als Grundlage dieses Kapitels dient das Lehrbuch der Herausgeber Kauffmann, Moser, Sauer 2006, pp.115-132.)

Als Kontrastmittel wird in der Regel Gadolinium verwendet. Dies ist eine paramagnetische Substanz, die die T1-Zeit der umliegenden Protonen konzentrationsabhängig verkürzt. Diese Protonen erscheinen daraufhin hell bzw. signalreich in der T1-gewichteten Aufnahme.

In der Kardiologie hat die Magnetresonanztomografie einen besonders hohen Stellenwert in der Bestimmung der kardialen Anatomie, der myokardialen Funktion, der Messung des Blutflusses und der Quantifizierung von Shunts. Im Kindesalter spielt die MRT-Diagnostik vor allem bei angeborenen Herzfehlern eine Rolle.

6 Herzkatheter

Rein diagnostische Herzkatheteruntersuchungen sind heutzutage nicht alltäglich, da durch die Echokardiografie und Magnetresonanztomografie gute anatomische Abbildungen des Herzens durchgeführt werden können. Sie dient jedoch in

besonderen Fragestellungen, wie zum Beispiel für exakte Druck- und Widerstandsmessungen, als diagnostisches Mittel.

Im Allgemeinen findet ein Herzkatheter bei ruhenden Patienten statt, bei Kindern meist unter Analgosedierung. Um den Patienten befindet sich eine Röntgenröhre, um Aufnahmen des Herzens aus verschiedenen Perspektiven zu ermöglichen.

Als Zugangsweg wird normalerweise ein Gefäß der Leiste gewählt, die Femoralarterie bzw. -vene. In Ausnahmefällen können auch andere Gefäße zum Beispiel in der Axilla oder am Arm verwendet werden. In das Gefäß wird ein Katheter mittels der Seldinger-Technik eingeführt. Als Katheter dienen entweder flexible Ballonkatheter oder vorgeformte Kunststoffkatheter, wie der Pigtail-Katheter. Flexible Ballonkatheter besitzen an der Spitze einen mit Luft oder Kohlendioxid gefüllten Ballon. Dadurch schwimmt der Katheter mit dem Blutstrom mit; sie sind weich und flexibel. Die vorgeformten Kunststoffkatheter sind starrer, weshalb schwerer zu erreichende Körperregionen untersucht werden können, jedoch steigt das Risiko für Verletzungen. Ein Druckabnehmer im Inneren des Katheters misst den Blutdruck in den einzelnen Herz- und Gefäßabschnitten durch die kontinuierliche Flüssigkeitssäule.

Man unterscheidet zwischen Linksherz- und Rechtsherzkatheter. Mit dem häufiger eingesetzten Linksherzkatheter kann einerseits eine Ventrikulografie erfolgen. Hierbei wird Kontrastmittel in den linken Ventrikel gespritzt und daraufhin Aufnahmen angefertigt. So lassen sich vor allem Aussagen über Herzvolumina, die Ejektionsfraktion und die linksventrikuläre Myokardmasse machen. Andererseits ist auch eine Koronarangiographie möglich. Diese dient der Darstellung der Koronargefäße, unter anderem zur Identifikation einer koronaren Herzerkrankung. Gleichzeitig kann sofort eine Behandlung mittels Ballondilatation oder Stent erfolgen. Komplikationen sind unter anderem Herzrhythmusstörungen oder die Ablösung eines Thrombus mit der Folge einer zerebralen Embolie.

Der Rechtsherzkatheter dient der Analyse von Herzfehlern, einer koronaren Herzerkrankung und pulmonalen Erkrankungen. Bei der Durchführung sind nicht unbedingt Kontrastmittel und Röntgendiagnostik erforderlich. Es wird ein Einschwemmballon-Katheter verwendet. Dieser wird in die venöse Strombahn eingeführt. Über einen Druckabnehmer wird der jeweils vorliegende Druck gemessen. So kann der Katheter über den rechten Ventrikel bis hin zu den Pulmonalarterien vorgeschoben werden. Auf diese Weise können unter anderem der zentralvenöse Druck, der Druck im rechten Vorhof und Ventrikel, sowie der

pulmonalkapilläre Verschlussdruck gemessen werden. (Als Grundlage dieses Kapitels dient das Lehrbuch der Herausgeber Haas, Kleideiter 2011, pp.56-71.)

7 Klinische Studie

7.1 Patientenkollektiv

Diese klinische Studie umfasst 21 Patienten. Davon sind neun weiblich und zwölf männlich. Deren Alter liegt zum Zeitpunkt der verwendeten MRT-Untersuchung zwischen 6 und 43 Jahren, durchschnittlich bei circa 21 Jahren.

Alle Probanden leiden an einem der zuvor beschriebenen angeborenen Herzfehler, der sich auf das rechte Herz auswirkt. Die folgende Übersicht veranschaulicht an welchem Herzfehler der jeweilige Patient leidet. Die Patienten sind mit einer ID von 1-21 anonymisiert.

ID	Geschlecht	Alter*	Herzfehler
1	weiblich	19 J.	Pulmonalklappenagenesie mit VSD
2	männlich	43 J.	Pulmonalatresie mit VSD
3	weiblich	14 J.	Truncus arteriosus communis; VSD; PS
4	männlich	15 J.	Truncus arteriosus communis; VSD
5	männlich	14 J.	hochgradige valvuläre Aortenstenose
6	weiblich	30 J.	Fallot Tetralogie
7	männlich	27 J.	kombiniertes Aortenklappenvitium
8	männlich	20 J.	Truncus arteriosus communis
9	männlich	21 J.	Fallot Tetralogie
10	männlich	17 J.	Pulmonalatresie
11	männlich	17 J.	Valvuläre Aortenstenose
12	männlich	14 J.	Valvuläre Aortenstenose
13	weiblich	14 J.	Pulmonalatresie mit VSD
14	weiblich	22 J.	Pulmonalatresie mit VSD
15	weiblich	17 J.	Pulmonalarterienstenose
16	männlich	13 J.	Fallot Tetralogie
17	weiblich	43 J.	Fallot Tetralogie
18	männlich	24 J.	Fallot Tetralogie
19	weiblich	37 J.	Fallot Tetralogie
20	weiblich	11 J.	Fallot Tetralogie
21	männlich	6 J.	Pulmonalarterienstenose

Tabelle 1: Eingeschlossene Patienten (Geschlecht, Alter, Herzfehler) mit Z.n. Homo-/Allograft und Reststenosen und -insuffizienzen
(*Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung)

Folgendes Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung dieser Vitien unter allen Probanden in dieser Studie.

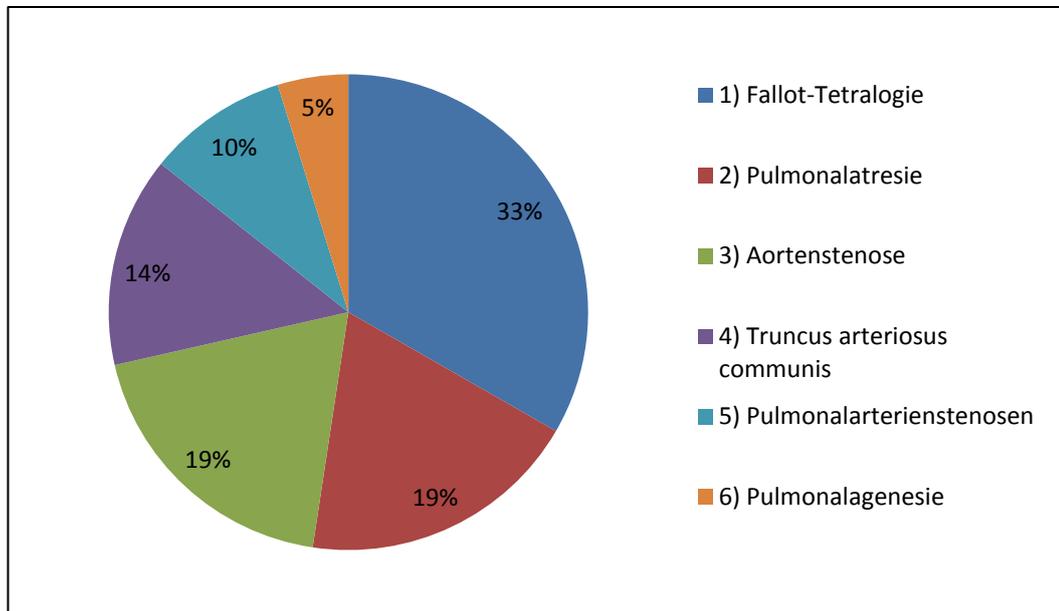


Abbildung 2: Verteilung der angeborenen Herzfehler unter den Probanden (Herzfehler in %)

7.2 Methode

Die hier zugrunde liegende Methode ist die Magnetresonanztomografie. Durch dieses bildgebende Verfahren kann insbesondere die Struktur und Anatomie des Herzens präzise dargestellt werden und eignet sich deshalb, um die rechtsventrikuläre Masse zu bestimmen.

Um diese Messungen vornehmen zu können, bedarf es zuallererst einer Planung. Dazu wird die „navigated whole heart MR-Technik“ verwendet. Hier zeigt sich ein axialer Querschnitt durch das Herz im Vier-Kammerblick.

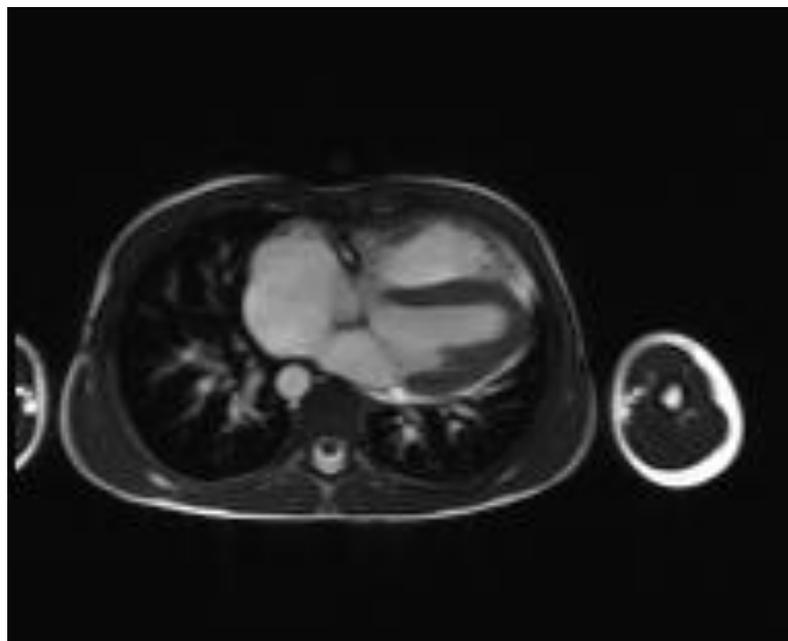


Abbildung 3: Vierkammerblick (MRT)

Dieser wird in den 3D-Viewer geladen. In diesem werden die drei Bildachsen abgebildet: Die vertikale lange Achse erhält man, indem man eine Ebene durch den Apex des rechten Ventrikels und die Trikuspidalklappe legt. In dem so entstandenen neuen Schnittbild wird daraufhin die nächste Ebene eingezeichnet. Diese verläuft entlang der langen Achse des rechten Ventrikels und wird als horizontale lange Achse bezeichnet. Aus diesen zuerst ermittelten beiden Ebenen ergibt sich nun im Zweikammerblick die dritte, die kurze Achse. Sie verläuft senkrecht zum interventrikulären Septum.

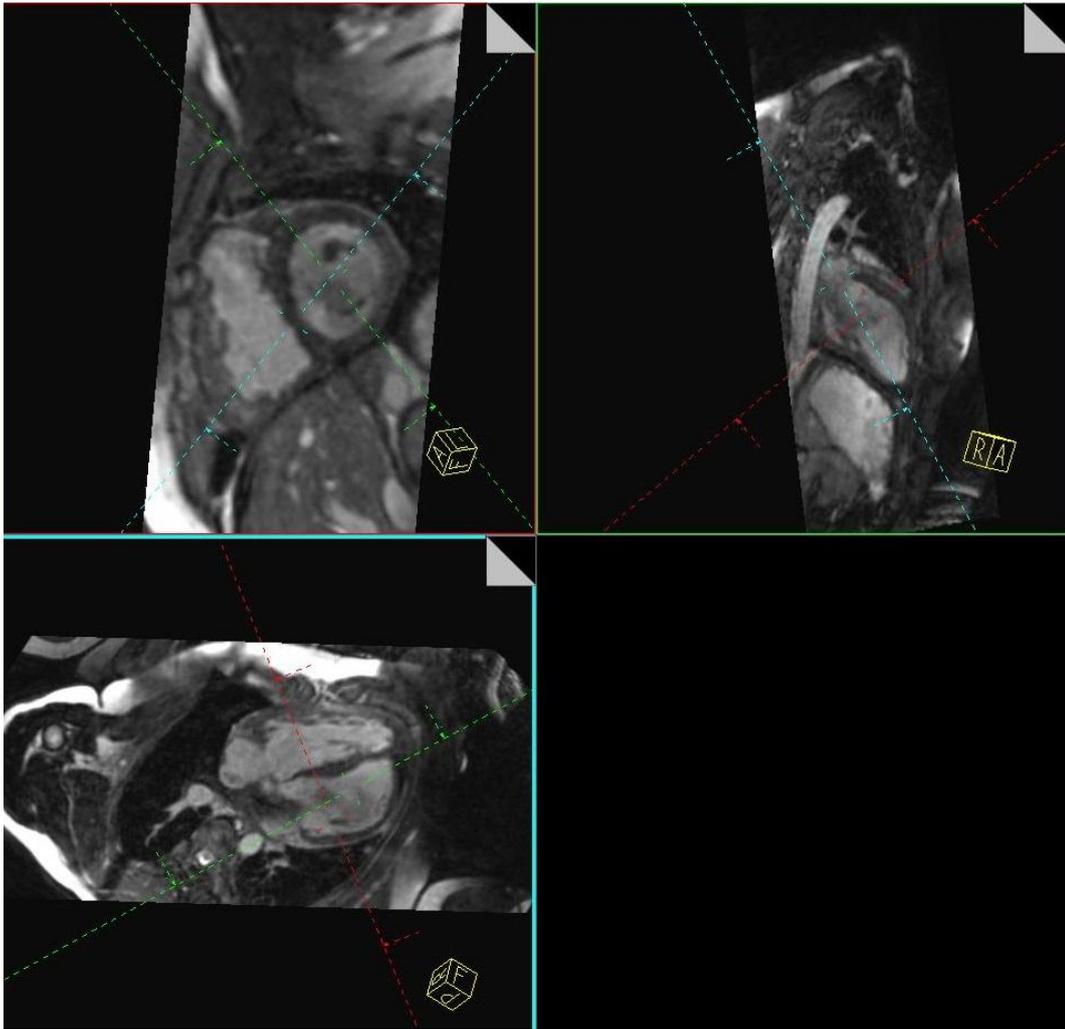


Abbildung 4: Bildachsen (MRT)

Nach der Planung wird nun der rechte Ventrikel von der Trikuspidalklappe bis hin zur Herzspitze rekonstruiert. Hierzu wird eine Schichtdicke von acht Millimetern verwendet.

Im Programm Argus[®] (Siemens, Erlangen in Deutschland) wird nun ausschließlich der rechte Ventrikel betrachtet: rot markiert wird das Endokard, grün die Grenze zwischen Endokard und Lumen, jeweils einmal mit bzw. ohne das Septum. Die Trabekel werden in das Myokard eingeschlossen. Daraus kann das Programm anschließend die ventrikulären Volumina und die rechtsventrikuläre myokardiale Masse ermitteln. Die myokardiale Masse ergibt sich aus der Multiplikation des myokardialen Volumens mit dem spezifischen Gewicht des Muskelgewebes, also 1,05. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die so erhaltenen Werte auf die Körperoberfläche bezogen. Dies wird als die indizierte Masse bezeichnet.

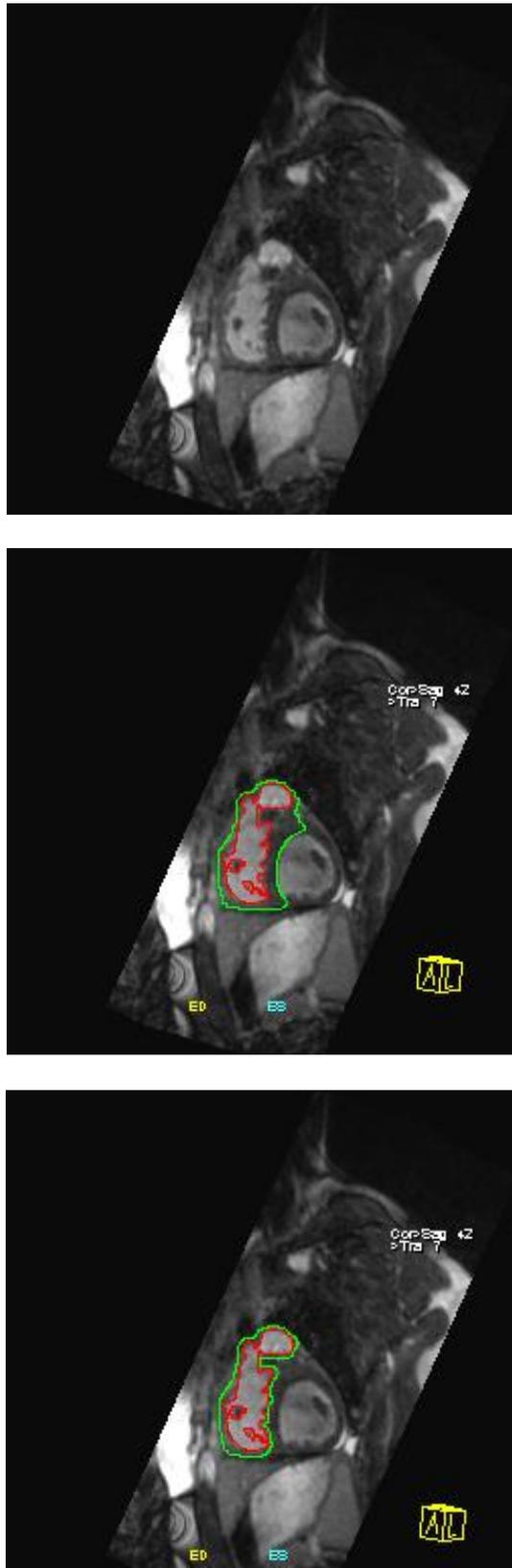


Abbildung 5: (Beispiel 1) Markierung des rechten Ventrikels (MRT); rot: Endokard; grün: Grenze zwischen Endokard und Lumen mit/ohne Septum; oben: ohne Graphik und ohne Markierung; mittig: mit Markierung mit Septum; unten: mit Markierung ohne Septum

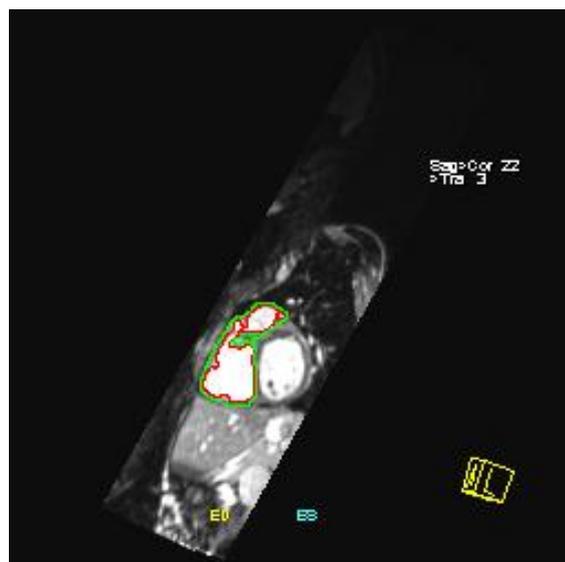
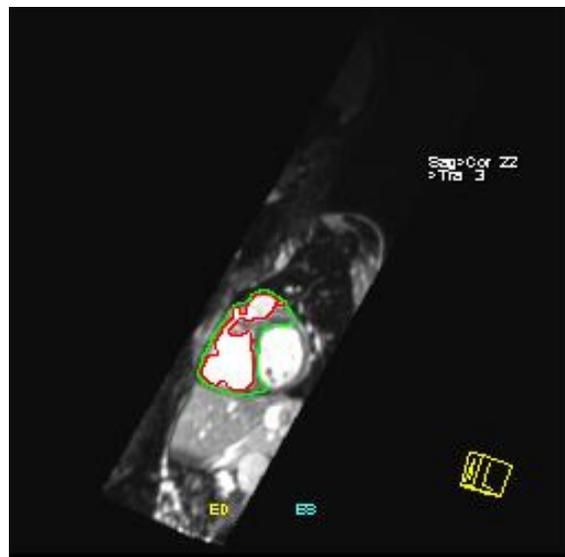
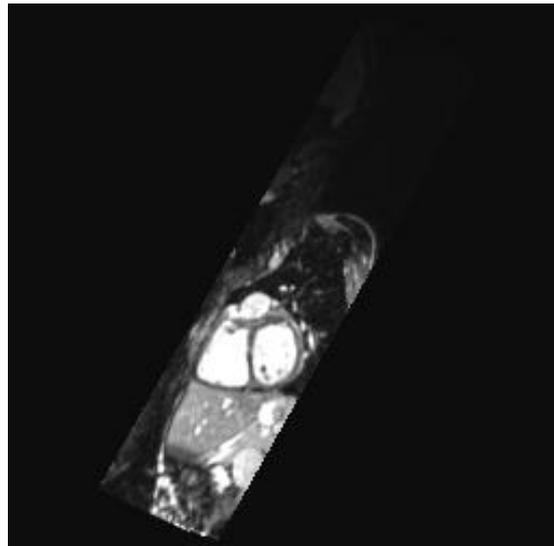


Abbildung 6: (Beispiel 2) Markierung des rechten Ventrikels (MRT); rot: Endokard; grün: Grenze zwischen Endokard und Lumen mit/ohne Septum; oben: ohne Graphik und ohne Markierung; mittig: mit Markierung mit Septum; unten: mit Markierung ohne Septum

Die systolischen links- und rechtsventrikulären Drücke werden aus der Herzkatheteruntersuchung, die zu einem annähernd gleichen Zeitpunkt der verwendeten MRT-Diagnostik erfolgt ist, abgelesen.

Diese Messwerte werden daraufhin im Ergebnisteil in Beziehung zueinander gesetzt. Dies erfolgt durch Erstellen von Diagrammen und Tabellen in Microsoft-Excel. Dabei wird die gemessene myokardiale Masse (mit und ohne Septum) graphisch in Bezug zur Division des systolischen rechtsventrikulären und linksventrikulären Drucks gesetzt. Die Daten werden in Microsoft-Excel ausgewertet.

8 Ergebnisse

8.1 Myokardiale Masse

Zunächst wird auf die myokardialen Masse, die nach oben stehender Methode gemessen wurde, eingegangen. Für jeden Patienten wird die, in der MRT-Diagnostik ermittelte, rechtsventrikuläre myokardiale Masse, sowie die Masse bezogen auf die Körperoberfläche tabellarisch festgehalten. Dabei werden Messungen unterschieden, bei denen das Septum eingeschlossen bzw. ausgeschlossen wird.

MRI				
ID	ohne Septum		mit Septum	
	<u>Masse</u> (in g)	<u>Masse indiz.</u> (in g/m ²)*	<u>Masse</u> (in g)	<u>Masse indiz.</u> (in g/m ²)*
1	109	53	143	70
2	86	50	117	68
3	74	51	98	68
4	60	40	78	52
5	105	54	148	77
6	167	84	237	119
7	146	67	245	112
8	88	55	121	76
9	155	82	204	107
10	198	112	265	150
11	98	52	140	75
12	89	59	139	92
13	73	46	109	69
14	85	77	108	97
15	70	38	108	58
16	125	66	175	92
17	95	64	127	86
18	157	97	204	126
19	136	80	186	109
20	61	60	87	85
21	40	51	58	75

Tabelle 2: Messwerte der myokardialen Masse (*Masse indiziert)

Betrachtet wird zunächst die linke Spalte „ohne Septum“: Die Werte der myokardialen Masse reichen von 40g bis 198g, die der indizierten Masse von 38g/m² bis 112g/m².

Die Wertespanne der myokardialen Masse in der rechten Spalte „mit Septum“ reicht von 58g bis 265g, die der indizierten Masse von 52g/m² bis 150g/m².

Betrachten wir nun die Messwerte geschlechts- und altersbezogen. Folgende Tabellen stellen die Durchschnittswerte der myokardialen Masse für Männer und Frauen jeweils über und unter 35 Jahren dar.

Männer			
		> 35Jahre	<35Jahre
ohne Septum	Masse (in g)	86 (±0)	115 (±44)
	Masse indiz. (in g/m ²)	50 (±0)	72 (±21)
mit Septum	Masse (in g)	117 (±0)	162 (±62)
	Masse indiz. (in g/m ²)	68 (±0)	94 (±27)

Tabelle 3: männliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse nach Alter

Für die männlichen Probanden unter 35 Jahre liegt die myokardiale Masse ohne Septum bei durchschnittlich 115g und die indizierte Masse bei 72g/m². Bei den über 35 Jährigen liegt der Durchschnitt etwas geringer. Die Normwerte ohne Septum liegen für Männer unter 35 Jahren bei circa 42g (+- 8) bzw. 22g/m² (+- 4) und für Männer über 35 Jahren bei 39g (+-7) bzw. 20g/m² (+-3). (Eitel, Thiele, Schulz-Menger 2014, p. 10)

Frauen			
		> 35Jahre	< 35Jahre
ohne Septum	Masse (in g)	115,5 (±21)	91 (±34)
	Masse indiz. (in g/m ²)	72 (±8)	58 (±15)
mit Septum	Masse (in g)	157 (±30)	127 (±48)
	Masse indiz. (in g/m ²)	98 (±12)	81 (±20)

Tabelle 4: weibliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse nach Alter

Durchschnittlich erreicht die myokardiale Masse ohne Septum bei den unter 35-jährigen weiblichen Kandidaten einen Wert von 91g, indiziert 58g/m². Die Werte der Frauen über 35 Jahren liegen bei 116g und indiziert bei 72g/m². Für Frauen unter 35 Jahren gelten Normwerte der myokardialen Masse ohne Septum von 36g (+-7) bzw. 21g/m² (+-3) und für Frauen über 35 Jahren 33g (+-7) bzw. 19g/m² (+-3). (Eitel, Thiele, Schulz-Menger 2014, p.11)

Damit liegen die Werte der myokardialen Masse sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen Probanden und unabhängig von deren Alter deutlich über dem normalen Niveau.

8.2 Systolischer RV und LV Druck

Die Messwerte des Herzkatheters zur Ermittlung des rechts- und linksventrikulären systolischen Drucks werden ebenfalls, wie unten aufgeführt, in einer Tabelle zusammengefasst. Diese Werte wurden nicht selbstständig erfasst, sondern aus vorhandenen Protokollen abgelesen. In der mittleren Spalte sind die gemessenen systolischen Drücke für den rechten und linken Ventrikel pro Patient aufgelistet. In der rechten Spalte handelt es sich um die errechnete Division aus den gemessenen Drücken rechts - und linksventrikulär. Sämtliche Werte wurden zeitnah zur MRT-Untersuchung erfasst.

Herzkatheter (in mmHg)			
ID	<u>RV syst*</u>	<u>LV syst*</u>	<u>RVsyst*/LVsyst*</u>
1	94	101	0,93
2	60	122	0,49
3	57	81	0,70
4	40	78	0,51
5	55	73	0,75
6	86	94	0,91
7	51	85	0,60
8	36	109	0,33
9	57	86	0,66
10	82	96	0,85
11	78	45	1,73
12	80	73	1,10
13	71	93	0,76
14	74	77	0,96
15	109	77	1,42
16	50	87	0,57
17	52	113	0,46
18	41	98	0,42
19	31	117	0,26
20	31	76	0,41
21	42	105	0,40

Tabelle 5: im Herzkatheter gemessene systolische Druckwerte links- und rechtsventrikulär (*syst. steht für systolisch)

Die rechtsventrikulären systolischen Druckwerte befinden sich zwischen 31mmHg und 109mmHg. Dies ergibt einen Median von 61mmHg mit einer Standardabweichung von 21. Laut den Leitlinien in der Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie liegt ab einem pulmonalarteriellen Mittelwert von 25mmHg eine pulmonale Hypertonie vor. (Hoeper, Ghofrani, Gorenflo et al. 2010, p.1)

Die linksventrikulären Druckwerte reichen von 45mmHg bis 122mmHg. Dies entspricht einem Median von 90mmHg mit einer Standardabweichung von 18.

8.3 Korrelation der RV-Masse und des ventrikulären Drucks

Im Folgenden werden die zuvor beschriebenen Messwerte aus 8.1 und 8.2 in Punktdiagrammen gegenüber gestellt und auf Korrelation überprüft. Hierzu wird die Regressionsanalyse herangezogen, wodurch die Abhängigkeit zweier Merkmale bestimmt werden kann. R^2 gibt das Bestimmtheitsmaß an. Je näher dieses an 1 liegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein linearer Zusammenhang besteht. Ist dieser Wert gleich 0, liegt kein Zusammenhang vor.

Die Abbildungen 7 und 8 veranschaulichen die Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Masse ohne Septum bzw. mit Septum und der errechneten Division aus den systolischen rechts- und linksventrikulären Drücken: Die Steigung der Regressionsgeraden ist im ersten Diagramm negativ, im zweiten mit 5,5061 sehr gering positiv. R^2 ist nahezu null. Dies lässt darauf schließen, dass zwischen der rechtsventrikulären Masse bezogen auf die Division des systolischen RV/LV Drucks kein linearer Zusammenhang besteht.

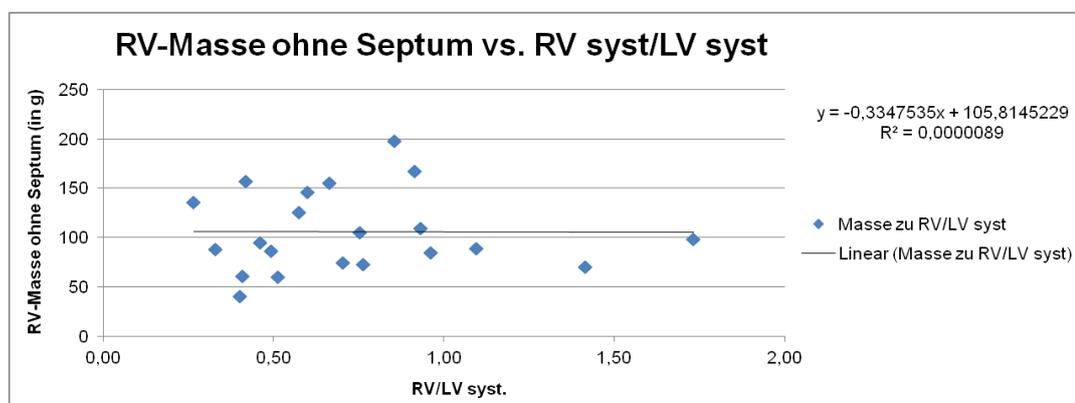


Abbildung 7: RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst

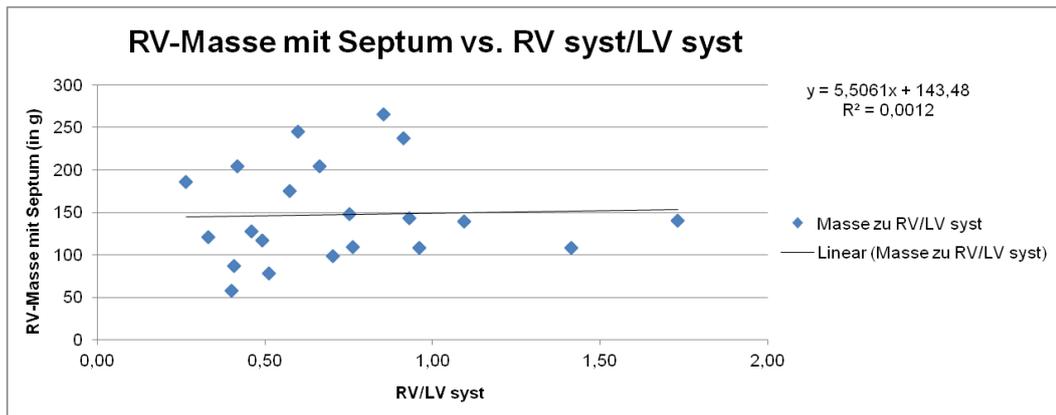


Abbildung 8: RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst

In den folgenden Abbildungen 9 und 10 erfolgt eine Gegenüberstellung der indizierten, also auf die Körperoberfläche bezogenen, myokardialen Masse ohne bzw. mit Septum und der Division des systolischen RV und LV Drucks: Auch hier sind die Steigungen der Regressionsgeraden negativ. R^2 ist mit 0,0294 (Abbildung 9) und 0,018 (Abbildung 10) wiederum nahezu null. Somit zeigen auch diese Punktdiagramme, dass zwischen der rechtsventrikulären Masse und den ermittelten Drücken kein linearer Zusammenhang besteht.

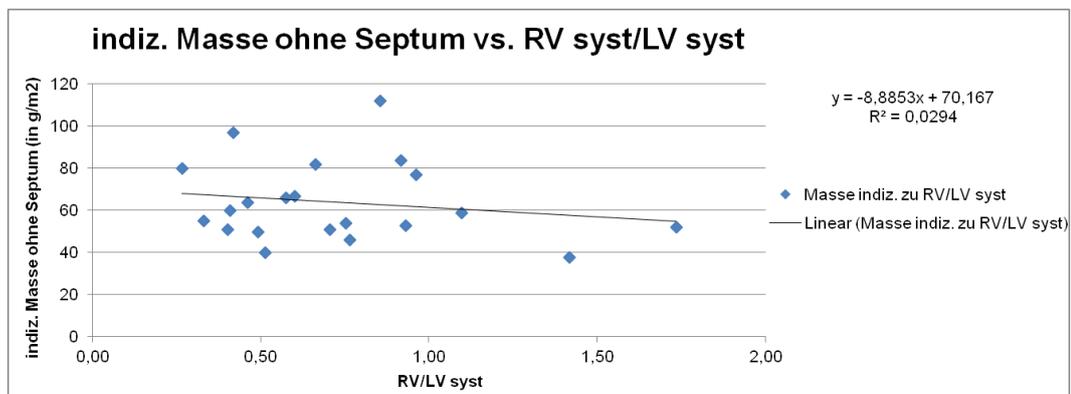


Abbildung 9: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst

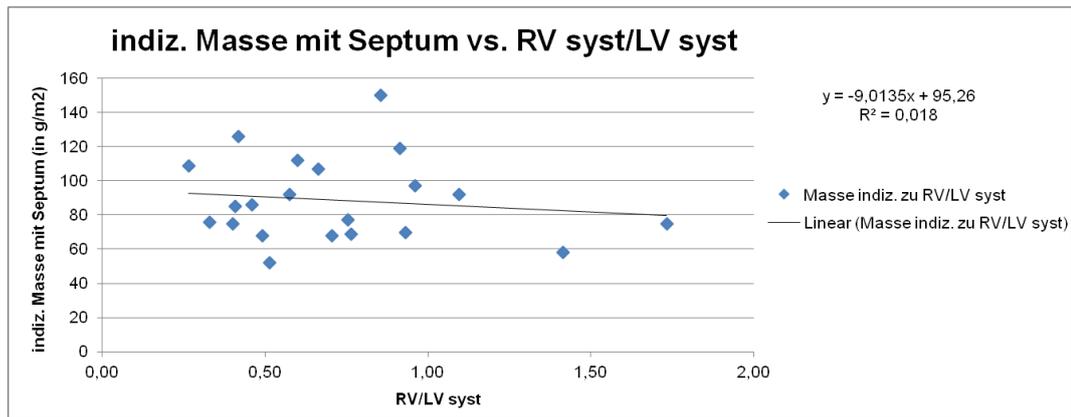


Abbildung 10: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst

In den folgenden Diagrammen werden die gleichen Daten genauer differenziert, um eventuelle geschlechter- bzw. altersbezogene Unterschiede zu erkennen. Die Diagramme zeigen die indizierte Masse jeweils mit und ohne Septum, die der Division aus den systolischen rechtsventrikulären und linksventrikulären Drücken gegenübergestellt wird.

Es wird in eine Gruppe „Männer“ und in eine Gruppe „Frauen“ unterteilt.

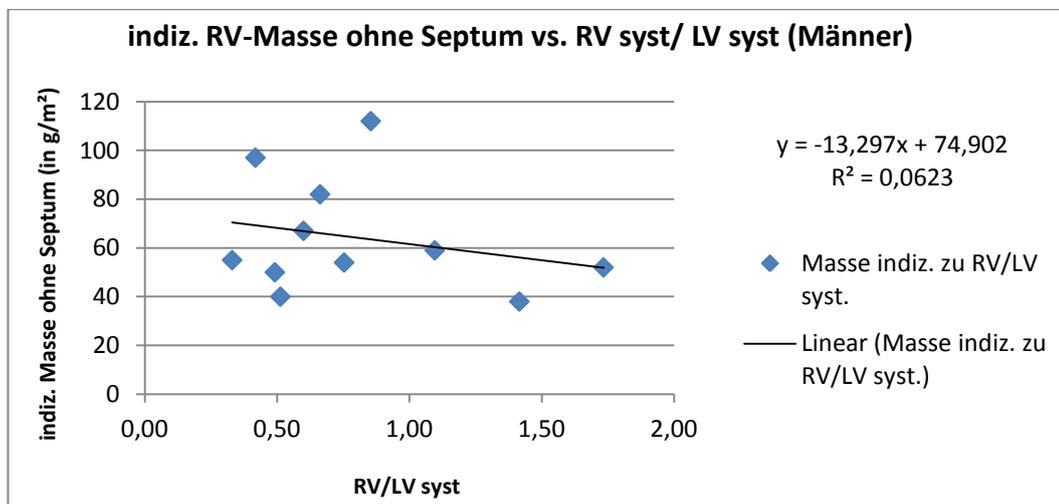


Abbildung 11: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei Männern

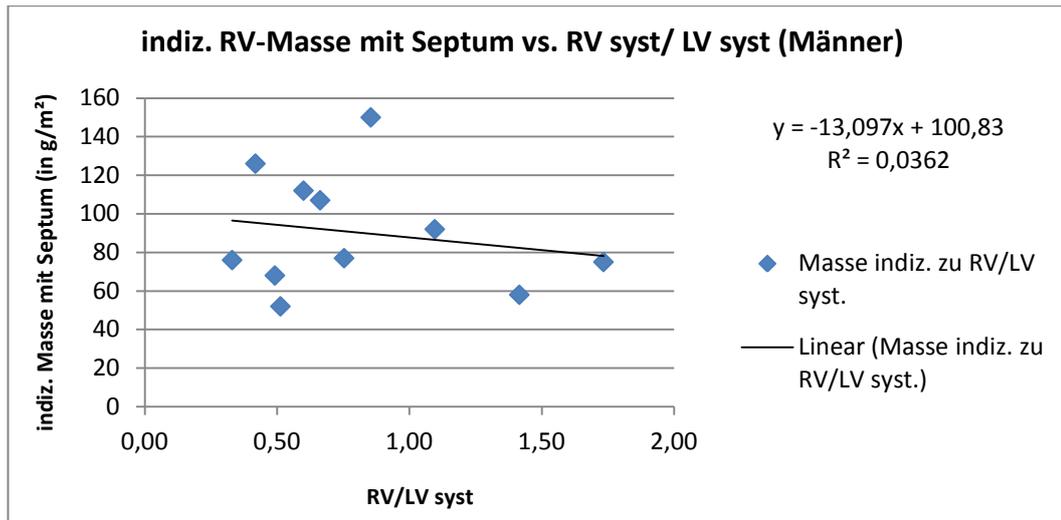


Abbildung 12: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei Männern

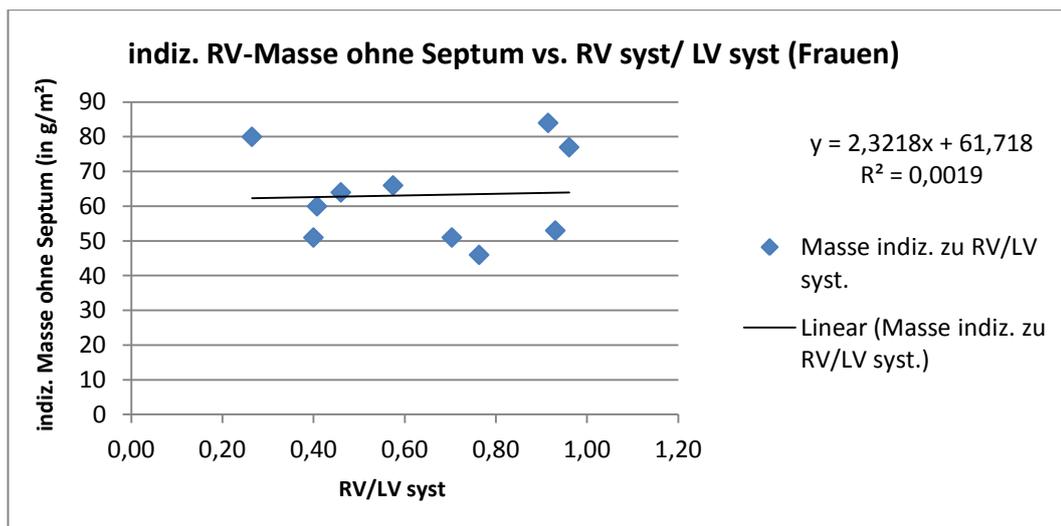


Abbildung 13: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei Frauen

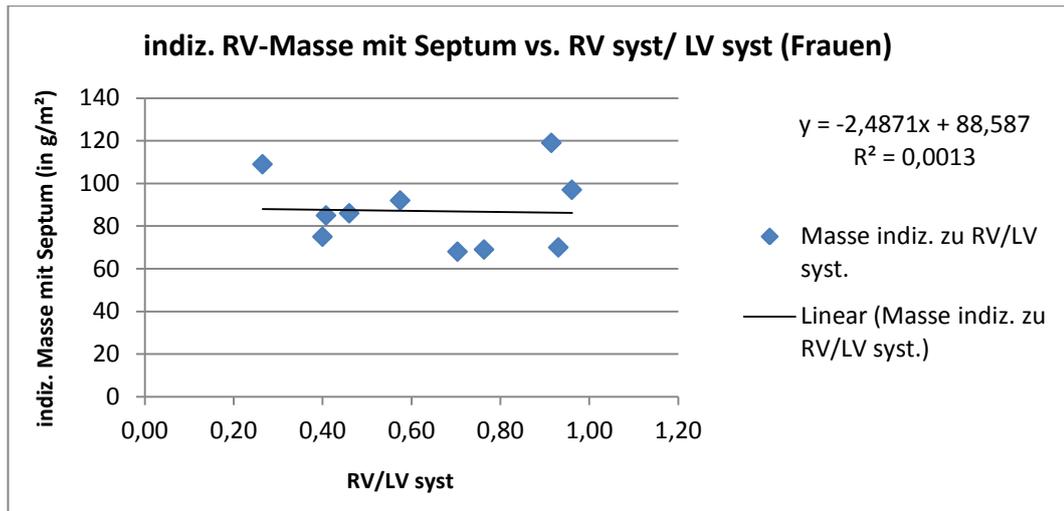


Abbildung 14: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei Frauen

Es kann auch nach Trennung der Geschlechter keine lineare Korrelation nachgewiesen werden.

In den folgenden Diagrammen wird nach dem Alter getrennt. Es wird eine Gruppe der über 18-Jährigen und eine Gruppe der unter 18-Jährigen untersucht.

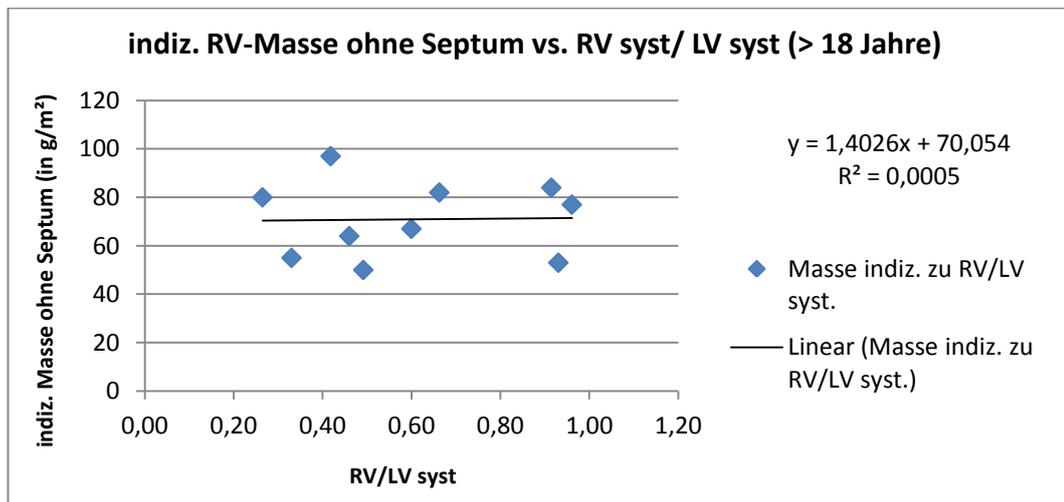


Abbildung 15: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV/LV syst bei über 18 Jährigen

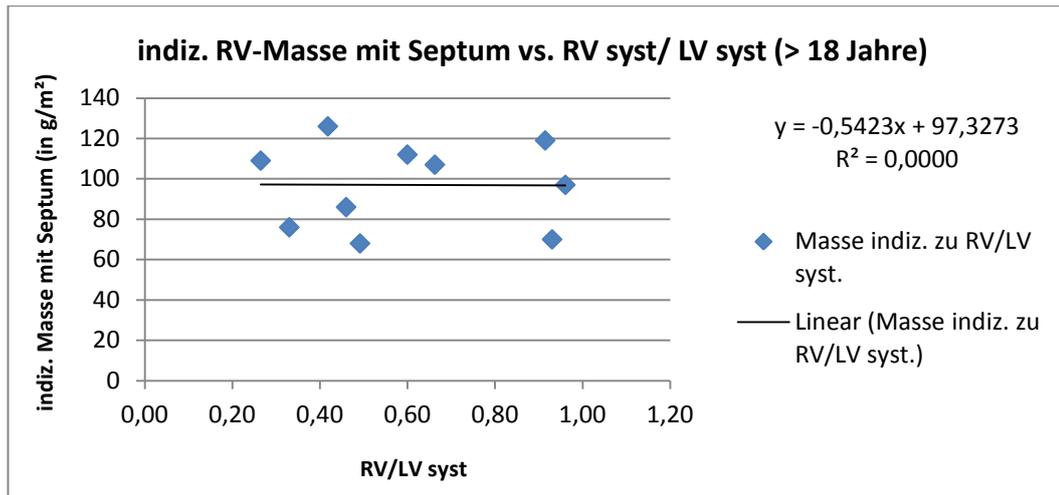


Abbildung 16: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei über 18 Jährigen

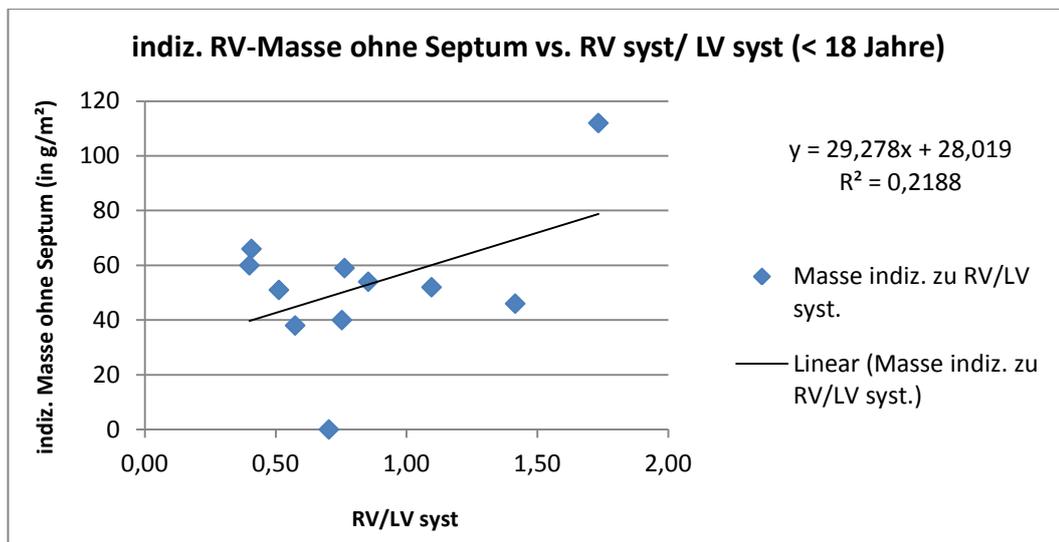


Abbildung 17: indizierte RV-Masse ohne Septum vs. RV syst/LV syst bei unter 18 Jährigen

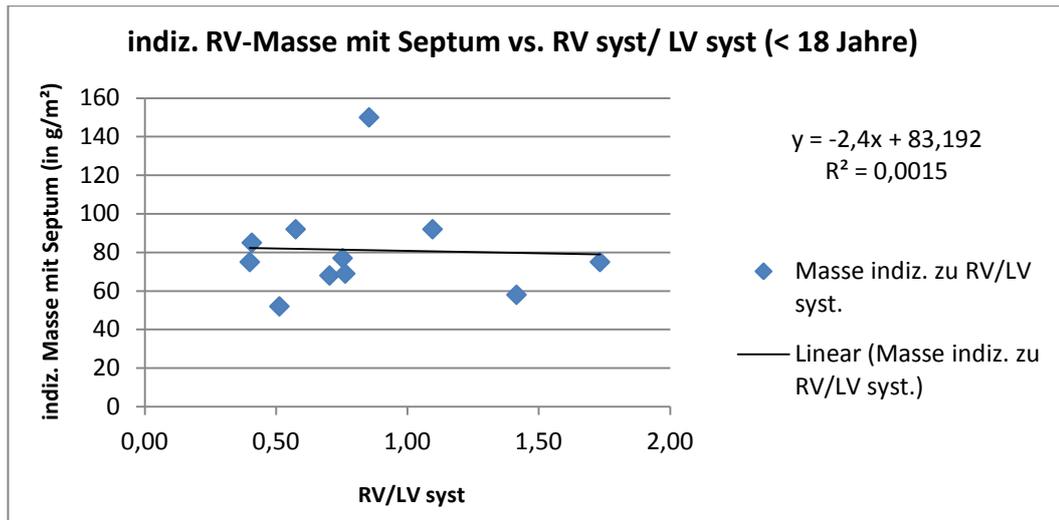


Abbildung 18: indizierte RV-Masse mit Septum vs. RV syst/LV syst bei unter 18 Jährigen

Auch nach Differenzierung nach Alter kann keine lineare Korrelation festgestellt werden.

Zusammenfassend kann in dieser klinischen Studie keine Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Masse und des rechtsventrikulären Drucks nachgewiesen werden. Somit kann nicht von dem Ausmaß der rechtsventrikulären Hypertrophie auf die Höhe der rechtsventrikulären Hypertonie geschlossen werden.

9 Diskussion

Die These der geschilderten klinischen Studie ist also jene: die rechtsventrikuläre Masse korreliert nicht linear mit dem rechtsventrikulären Druck. Wie aber schon aus der Einleitung hervorgeht, entspricht dieses Ergebnis nicht unbedingt der aktuellen Lehrmeinung sowie zahlreichen anderen Studien, die eben genau das Gegenteil darlegen. Die Vielzahl der Arbeiten alleine zeigt schon, wie umfangreich und vielschichtig diese Fragestellung ist.

So muss dieses Thema also sehr kontrovers betrachtet werden. Die folgende Diskussion schließt sowohl die These belegende als auch widerlegende Studien mit ein.

9.1 Belegende Studie

„Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance“ ist eine klinische Studie aus dem JCMR. Dazu wurden 91 Patienten untersucht. Alle wiesen eine mäßige bis hochgradige Aortenstenose auf. Durch diese Herzklappenerkrankung kommt es prästenotisch, also linksventrikulär, zu erhöhten Druckverhältnissen. In der Folge nimmt die Myozytengröße zu und es bildet sich eine Hypertrophie aus. Zur Bestimmung der linksventrikulären Masse und des Volumens diente die Magnetresonanztomografie, zur Ermittlung der Schwere der Aortenstenose erfolgte eine Echokardiografie. Es gab eine Kontrollgruppe aus annähernd gleichaltrigen Menschen.

Zielsetzung hier war es, zu erforschen, inwiefern das Ausmaß der Hypertrophie direkt vom Druck abhängt und ob der Ventrikel morphologisch immer gleichermaßen auf die Beanspruchung reagiert und adaptiert.

Folgende Anpassungsmuster wurden unterschieden und analysiert: normale ventrikuläre Geometrie, konzentrischer oder asymmetrischer Umbau, konzentrische, asymmetrische oder exzentrische Hypertrophie. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Herzkammern der Probanden sehr kontrovers verhielten: Über 50 Prozent, also der Großteil, reagierten mit einer linksventrikulären konzentrischen oder asymmetrischen Hypertrophie; bei elf Prozent jedoch wurde wider Erwarten eine Dilatation des Ventrikels, also eine exzentrische Hypertrophie, beobachtet. So konnte diesbezüglich kein Zusammenhang oder ein einheitliches Adaptionsmuster festgestellt werden.

Außerdem wurde der Grad der Klappenöffnungsfläche der Aorta in Bezug zur linksventrikulären Masse grafisch dargestellt. Es wurden mehrere Graphen unterschieden: der erste umfasst alle Probanden, im zweiten sind Patienten mit Hypertension ausgenommen, drei und vier sind geschlechterspezifisch.

Weder in der gesamten Population noch in den Untergruppen konnte jedoch eine lineare Korrelation zwischen linksventrikulärer Masse und Druck nachgewiesen werden.

Es lagen jedoch diverse Limitationen in dieser Studie vor: die Probanden waren häufig schwer erkrankte Patienten mit zusätzlichen Einschränkungen, wie beispielsweise einer schweren Hypertonie, die ebenso Einfluss auf das Ausmaß der Hypertrophie nehmen kann. Zum anderen wurde keine Rücksicht auf die Dauer der bestehenden Aortenstenose genommen.

(Dieses Kapitel fasst die Ergebnisse der Studie von Dweck, Joshi, Murigu et al. (2012) zusammen. Pp. 1-9)

9.2 Widerlegende Studien

Die tierexperimentelle Studie „Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaption“ aus dem American Journal of Physiology belegt u.a. die These, dass die Hypertrophie des rechten Ventrikels direkt von der Höhe des Drucks abhängt. Genauer geht es hier um die Fragestellung, ob eine ausgeprägte Beanspruchung des rechten Herzens, durch Druck- oder Volumenbelastung oder beides, unterschiedliche Auswirkungen hinsichtlich der Hämodynamik und Hypertrophie auf das Herz hat. Dazu wurden über 90 Ratten in verschiedene Gruppen eingeteilt: Bei einem Teil wurde proximal durch ein pulmonales Banding (Gruppe PAB) erhöhter Druck induziert; zum gleichen Zwecke wurde bei einem weiteren Teil eine pulmonale Hypertension (Gruppe PH) medikamentös ausgelöst; manche erhielten einen aortokavalen Shunt (Gruppe Shunt) zur Volumenbelastung; zuletzt gab es noch die Gruppe mit der Kombination aus pulmonaler Hypertension und Shunt. Miteinander verglichen wurden schließlich die Gruppe PAB mit der Gruppe PH und die Gruppe PH/Shunt mit der Gruppe PH oder Shunt, jeweils auch mit einer Kontrollgruppe.

Hämodynamische Befunde wurden mit Hilfe der Echokardiografie und des Herzkatheters ungefähr 4 Wochen nach den jeweiligen Eingriffen ermittelt. Anschließend wurden die Ratten getötet und das Herz anatomisch untersucht

und analysiert. Zusätzlich erfolgten auch molekularbiologische und immunhistochemische Analysen.

In diesem Experiment konnte tatsächlich belegt werden, dass der rechte Ventrikel auf diverse Belastungen ganz unterschiedlich reagiert. Zum Beispiel war das Ausmaß der Hypertrophie in der Gruppe PH/Shunt durch die zusätzliche Volumenbelastung deutlich ausgeprägter als in der Gruppe PH. Bei der Gruppe PAB dilatierte die rechte Herzkammer stärker als in Gruppe PH und führte somit vermehrt zu Rechtsherzversagen. Allen Ergebnissen jedoch gemeinsam ist, dass gezeigt werden konnte, dass erhöhte Druckverhältnisse im rechten Herzen eine Hypertrophie induzieren.

In einem Diagramm wurde die rechtsventrikuläre Masse in Bezug zum rechtsventrikulären Druck gesetzt, wobei die Gruppen PH, PAB und die Kontrollgruppe miteinander verglichen wurden. In der Kontrollgruppe wurde ein signifikant geringeres Ausmaß einer Hypertrophie nachgewiesen im Vergleich zur Gruppe PH und PAB.

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen rechtsventrikulärer Masse und Druckhöhe, die statistisch signifikant ist.

(Der vorherige Abschnitt fasst die Ergebnisse der Studie von Borgdorff, Bartelds, Dickinson et al., 2013, zusammen.)

Diese Studie belegt, dass die Entwicklung einer ventrikulären Hypertrophie ein direkter Adaptionsprozess an die erhöhten Druckverhältnisse bei Ratten ist.

In der Publikation "Pressure overload induces early morphological changes in the heart" des American Journal of Pathology steht folgendes: "Traditional dogma states that early ventricular remodeling in response to pathological stimuli is an adaptive process (...)." (Souders, Borg, Banerjee et al. 2012, p. 1232). Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass durch kardialen Überdruck, also durch kardialen Stress, das Herz hypertrophiert. Dies wiederum führt zu morphologischen und funktionellen Veränderungen. Das Herz kann die vermehrte Beanspruchung kompensieren bis es zur Dysfunktion kommt.

Genaueres Thema dieser tierexperimentellen Arbeit war die Untersuchung der unmittelbaren morphologischen Veränderung des linken Herzens als Anpassung an erhöhte linksventrikuläre Druckverhältnisse in einem Zeitraum von 28 Tagen. Diese wurden durch eine chirurgische Konstriktion der Aorta verursacht. Als Versuchstiere dazu dienten 12-Wochen alte, männliche Mäuse mit ähnlicher kardialer Funktion und Blutdruck. Zum Vergleich gab es eine Kontrollgruppe.

Verwendete Methoden waren die Echokardiografie, Mikroskopie und genetische Untersuchungen. An genau definierten Tagen fanden die Untersuchungen statt.

Insgesamt zeigte sich ein deutliches kardiales Wachstum bereits ab dem zweiten Tag. Einen signifikanten Anstieg der linksventrikulären Wanddicke (echokardiografisch gemessen) konnte bereits 48 Stunden postoperativ nachgewiesen werden. Diese Entwicklung hält bis zum Tag 28 an. Ebenso war das Herzgewicht bezogen auf die Körperoberfläche und die Myozytenbreite signifikant erhöht. Zunehmend kam es zu einem Abfall der kardialen Funktion, gemessen an der Ejektionsfraktion. Des Weiteren stellte sich mikroskopisch eine Kollagen- und Fibroblastenzunahme dar. Eine lineare Korrelation wurde jedoch nicht beschrieben.

Abschließend ließ sich daraus schließen, dass die kardiale Hypertrophie ein Zusammenspiel aus vielen morphologischen Veränderungen, u.a. der Fibrosierung, Angiogenese und Myozytenzunahme, ist.

(Der vorherige Abschnitt fasst die Ergebnisse aus der Studie von Souders, Borg, Banerjee et al., 2012, zusammen. Pp. 1226-1235)

Das Journal "Pediatric Cardiology" veröffentlichte im Jahr 2012 den Artikel „Right ventricular myocardial performance index is decreased with severe pressure-overload cardiac hypertrophy in young rats“. Vorrangiges Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es, herauszufinden, inwiefern sich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie durch eine kongenitale Herzerkrankung auf den RV-MPI auswirkt. Der MPI galt als Maß der ventrikulären Funktion. Berechnet wurde dieser Index aus den in der Echokardiografie ermittelten Werten der isovolumetrischen Kontraktion und Relaxation sowie der Auswurfzeit. In der Regel steigt der MPI bei Dysfunktion des Herzens.

Verwendet wurden 78 Ratten im Alter von drei Wochen. Überdruck im rechten Herzen wurde verursacht durch ein PAB. Dabei wurden drei Gruppen unterschieden: milde PS, schwere PS und die Kontrollgruppe. Diese wurden in einem Zeitraum von acht Wochen postoperativ beobachtet. Folgende Untersuchungsmethoden wurden angewendet: Messung des Körpergewichts, Echokardiografie und Genexpressionsanalyse.

Das Körpergewicht ist in allen drei Gruppen gleichermaßen angestiegen. Im Verhältnis jedoch zur Kontrollgruppe und zur Gruppe der milden PS ist in der Gruppe der schweren PS das rechtsventrikuläre Gewicht sowie das

rechtsventrikuläre Gewicht bezogen auf die Körperoberfläche bedeutend stärker angestiegen. Eine Hämatoxylin-Eosin Färbung der Herzen zeigte eine deutliche Zunahme der rechten Herzwand bei den Ratten mit schwerer PS. Auch der Hypertrophiemarker Alpha-Tubulin war erhöht.

In der echokardiografischen Untersuchung stellte sich die enddiastolische rechtsventrikuläre freie Wanddicke beträchtlich höher als in den Vergleichsgruppen dar. Diese freie Wanddicke korrelierte mit dem rechtsventrikulären Druck acht Wochen postoperativ, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Außerdem stellte sich eine negative Korrelation zwischen dem MPI und dem Überdruck im Herzen bei der achtwöchigen Untersuchung der Ratten mit schwerer PS heraus. So führte eine kardiale Hypertrophie zu einer Abnahme des MPI.

(Der vorherige Abschnitt fasst die Ergebnisse aus der Studie von Ko, Eom, Cho et al. (2013) zusammen. Pp. 1556-1566)

9.3 Diskussion der Studie und Limitationen

Abschließend werden nun alle aufgeführten, meine These belegende und widerlegende, Studien sowie meine eigene Studie betrachtet: Zuerst stellt man fest, dass dieses Thema sehr kontrovers diskutiert wird. Man findet zu dieser Fragestellung zahlreiche veröffentlichte Arbeiten, die keine einheitlichen Ergebnisse liefern.

Außerdem fällt auf, dass eine eindeutige Diskrepanz der Ergebnisse abhängig von der verwendeten Art der Studie vorliegt. In der hier durchgeführten Arbeit handelt es sich um eine klinische Studie, also eine Auswertung menschlicher Probanden. Ebenso ist die oben aufgeführte belegende Studie eine klinische Studie. Im Gegensatz dazu sind sämtliche genannten widerlegenden Arbeiten tierexperimentelle Studien anhand von Mäusen oder Ratten. In diesen konnten eine eindeutige lineare Korrelation oder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der ventrikulären Masse und einer Hypertrophie nachgewiesen werden.

So erschließt sich daraus, dass eventuell noch ganz andere Faktoren, Gen- und Umweltfaktoren, teilweise noch Unerforschte, eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen.

In der Publikation „Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis“, erschienen im Cleveland Clinic Journal of Medicine, ging es

genau um diese Einflussfaktoren, die bei der Entwicklung einer Hypertrophie zusätzlich von Bedeutung sein können. In dieser klinischen Studie wurden 150 Patienten mit unterschiedlichen Grad einer Aortenstenose untersucht. Als Messmethode diente die Echokardiografie. Gemessen wurde die linksventrikuläre Masse. Dabei wurden auch „Störgrößen“, wie das Alter, der systolische Blutdruck und die ventrikuläre Herzdysfunktion eingeschlossen. Diese klinische Studie zeigte, dass eine direkte Beziehung zwischen der linksventrikulären Masse und dem Grad der Aortenstenose besteht, wobei die Korrelation in der Gruppe der über 65-Jährigen signifikant höher ist als in der Gruppe der unter 65-Jährigen. In der Gruppe der über 65-Jährigen wurde zusätzlich ein signifikant höherer systolischer Blutdruck als in der jüngeren Gruppe nachgewiesen. Zusammenfassend wurden in dieser Studie Variablen, die Einfluss auf das Ausmaß der Hypertrophie nehmen können, aufgezeigt.

(Die vorherigen Abschnitte fassen Ergebnisse einer Studie von Salcedo, Korzick, Currie et al. (1989) zusammen. Pp. 590-596)

Diese zusätzlichen Faktoren könnten erklären, warum in den klinischen Studien keine Korrelation nachgewiesen werden konnte. In diesen Arbeiten besteht das Problem, dass ein breites Patientengut ganz unterschiedlichen Alters und mit anderer Krankheitsgenese eingeschlossen ist. Somit ist oft nicht bekannt, seit wann die Krankheit besteht.

Tierexperimentelle Studien können hingegen standardisierter und unter homogenen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Die Mäuse sind alle gleich jung und haben in der Regel noch keine Vorerkrankungen. Bei den oben aufgeführten Studien beispielsweise ist außerdem der Termin des operativen Eingriffs genau bestimmt, sowie auch die weiteren Messungen.

Zudem unterscheidet sich die Anzahl der Probanden mit der Anzahl der untersuchten Tiere. Während hier nur 21 Patienten untersucht wurden, wurden in den tierexperimentellen Studien zum Teil bis zu 90 Ratten untersucht.

Auch die verwendeten Methoden zum Erlangen der Ergebnisse sind sehr variabel. Bei Menschen können nur bildgebende Verfahren, wie die Echokardiographie und Magnetresonanztomografie, sowie minimal-invasive Verfahren, wie der Herzkatheter, verwendet werden. In den tierexperimentellen Studien wurden die Tiere häufig getötet, woraufhin das Herz anatomisch untersucht und gewogen werden kann.

Speziell in dieser Studie zu beachten ist, dass die Herzkatheteruntersuchungen und die MRT-Diagnostik nicht am gleichen Tag stattfanden, sondern immer ein gewisser zeitlicher Abstand bestand.

10 Zusammenfassung

Ziel dieser klinischen Studie war es, eine lineare Korrelation zwischen rechtsventrikulärer Hypertrophie und rechtsventrikulären Druckes nachzuweisen. So sollte in Zukunft auf eine Herzkatheteruntersuchung verzichtet werden können, indem von der Masse, gemessen aus der nicht-invasiven Magnetresonanztomografie, direkt auf den Druck geschlossen werden könnte. Dieser lineare Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf die Art der Studie, die Methode oder andere Umwelt- und Genfaktoren, die zusätzlich Einfluss nehmen können.

11 Abbildungen und Tabellen

11.1 Tabellen

11.1.1 Eingeschlossene Patienten (Geschlecht, Alter, Herzfehler)

ID	Geschlecht	Alter*	Herzfehler
1	Weiblich	19 J.	Pulmonalklappenagenesie mit VSD
2	Männlich	43 J.	Pulmoanlatresie mit VSD
3	Weiblich	14 J.	Truncus arteriosus communis; VSD; PS
4	Männlich	15 J.	Truncus arteriosus communis; VSD
5	Männlich	14 J.	hochgradige valvuläre Aortenstenose
6	Weiblich	30 J.	Fallot Tetralogie
7	Männlich	27 J.	kombiniertes Aortenklappenvitium
8	Männlich	20 J.	Truncus arteriosus communis
9	Männlich	21 J.	Fallot Tetralogie
10	Männlich	17 J.	Pulmonalatresie
11	Männlich	17 J.	Valvuläre Aortenstenose
12	Männlich	14 J.	Valvuläre Aortenstenose
13	Weiblich	14 J.	Pulmonalatresie mit VSD
14	Weiblich	22 J.	Pulmonalatresie mit VSD
15	Weiblich	17 J.	Pulmonalarterienstenose
16	Männlich	13 J.	Fallot Tetralogie
17	Weiblich	43 J.	Fallot Tetralogie
18	Männlich	24 J.	Fallot Tetralogie
19	Weiblich	37 J.	Fallot Tetralogie
20	Weiblich	11 J.	Fallot Tetralogie
21	Männlich	6 J.	Pulmonalarterienstenose

11.1.2 Myokardiale Masse anhand der Magnetresonanztomografie

MRI				
ID	ohne Septum		mit Septum	
	<u>Masse</u> (in g)	<u>Masse indiz.</u> (in g/m ²)*	<u>Masse</u> (in g)	<u>Masse indiz.</u> (in g/m ²)*
1	109	53	143	70
2	86	50	117	68
3	74	51	98	68
4	60	40	78	52
5	105	54	148	77
6	167	84	237	119
7	146	67	245	112
8	88	55	121	76
9	155	82	204	107
10	198	112	265	150
11	98	52	140	75
12	89	59	139	92
13	73	46	109	69
14	85	77	108	97
15	70	38	108	58
16	125	66	175	92
17	95	64	127	86
18	157	97	204	126
19	136	80	186	109
20	61	60	87	85
21	40	51	58	75

11.1.3 Männliche und weibliche Durchschnittswerte der myokardialen Masse

Männer			
		> 35Jahre	<35Jahre
ohne Septum	Masse (in g)	86 (±0)	115 (±44)
	Masse indiz. (in g/m ²)	50 (±0)	72 (±21)
mit Septum	Masse (in g)	117 (±0)	162 (±62)
	Masse indiz. (in g/m ²)	68 (±0)	94 (±27)

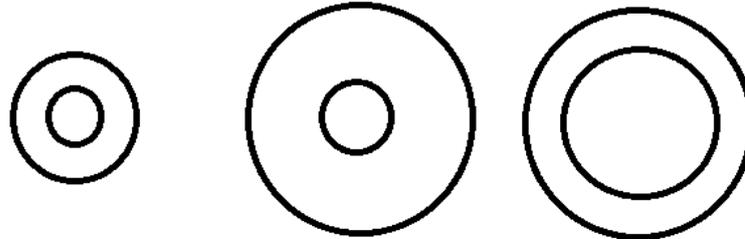
Frauen			
		> 35Jahre	< 35Jahre
ohne Septum	Masse (in g)	115,5 (±21)	91 (±34)
	Masse indiz. (in g/m ²)	72 (±8)	58 (±15)
mit Septum	Masse (in g)	157 (±30)	127 (±48)
	Masse indiz. (in g/m ²)	98 (±12)	81 (±20)

11.1.4 Rechts- und linksventrikuläre Drücke gemessen im Herzkatheter

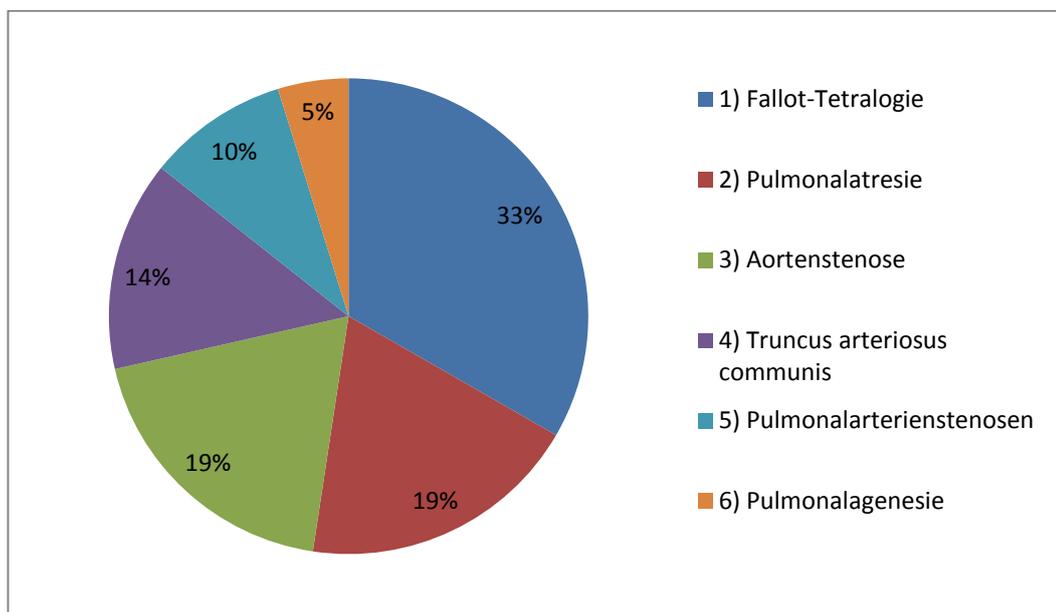
Herzkatheter (in mmHg)			
ID	<u>RV syst*</u>	<u>LV syst*</u>	<u>RVsyst*/LVsyst*</u>
1	94	101	0,93
2	60	122	0,49
3	57	81	0,70
4	40	78	0,51
5	55	73	0,75
6	86	94	0,91
7	51	85	0,60
8	36	109	0,33
9	57	86	0,66
10	82	96	0,85
11	78	45	1,73
12	80	73	1,10
13	71	93	0,76
14	74	77	0,96
15	109	77	1,42
16	50	87	0,57
17	52	113	0,46
18	41	98	0,42
19	31	117	0,26
20	31	76	0,41
21	42	105	0,40

11.2 Abbildungen

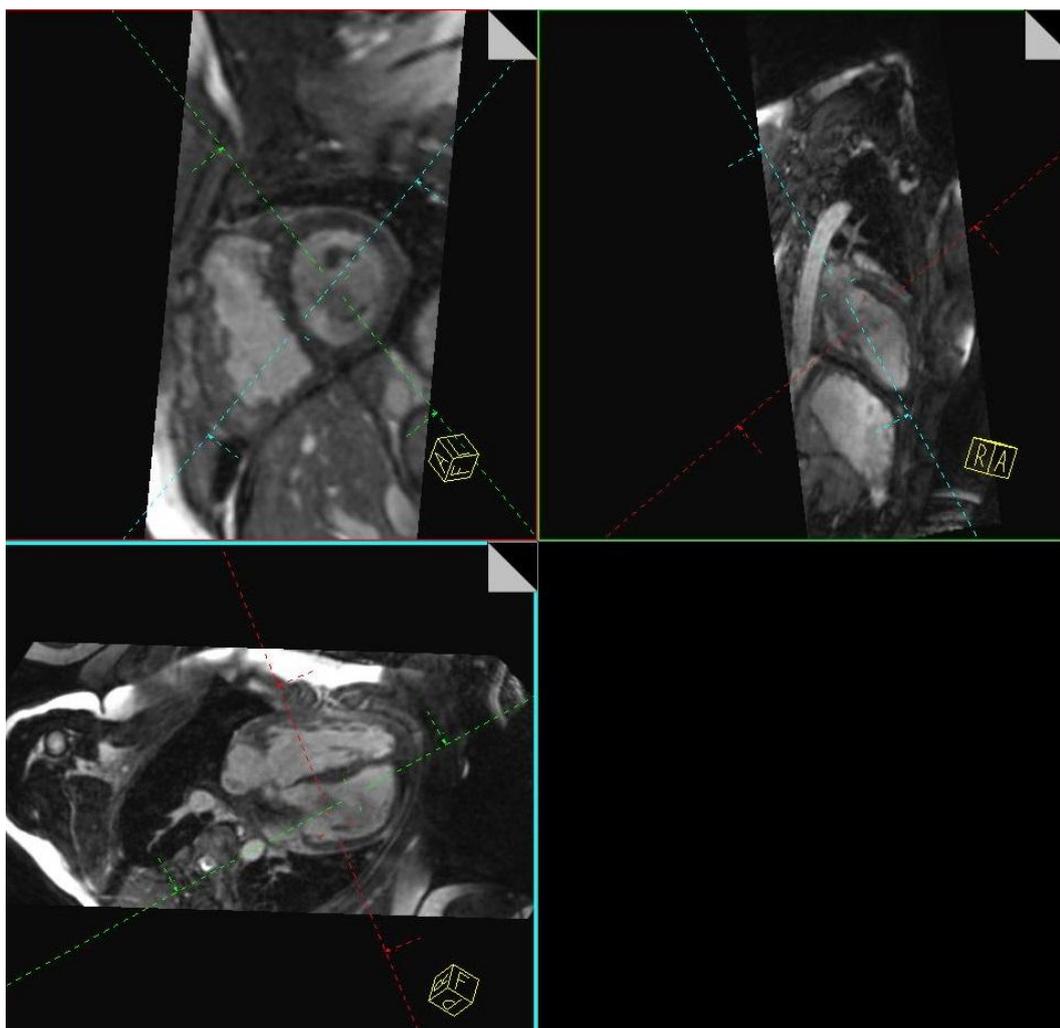
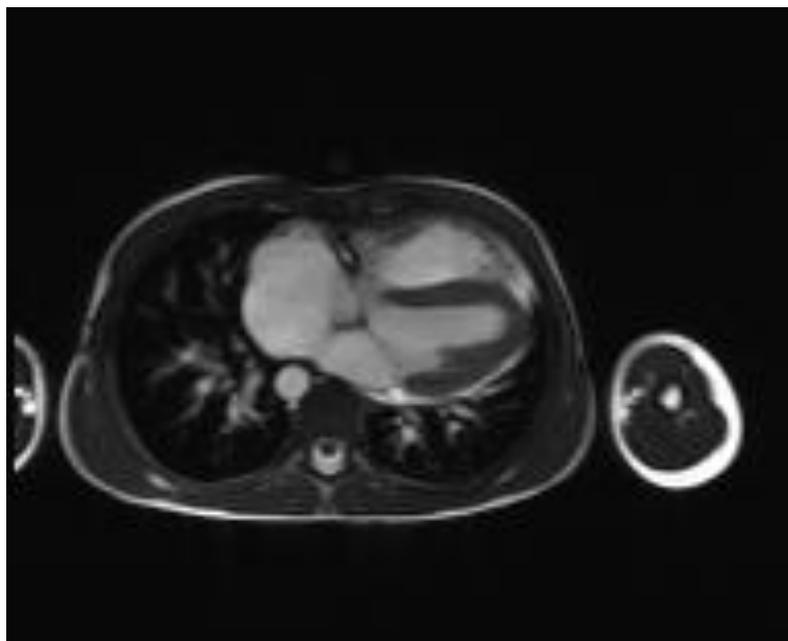
11.2.1 Formen der Hypertrophie

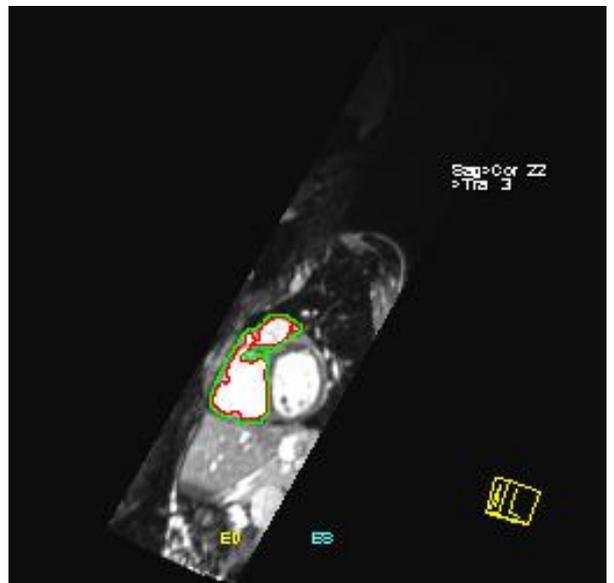
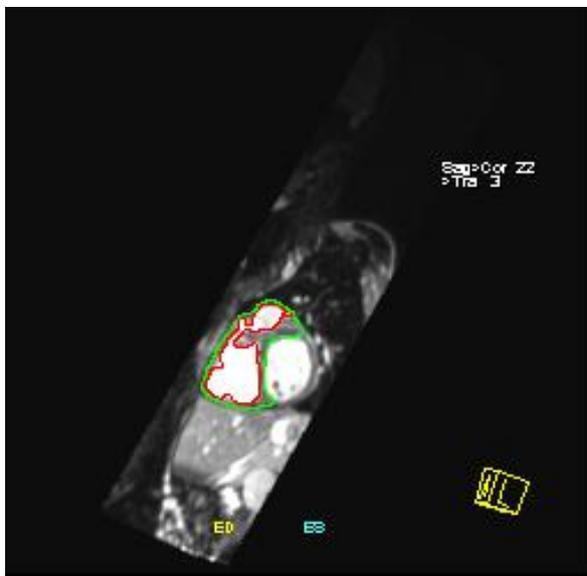
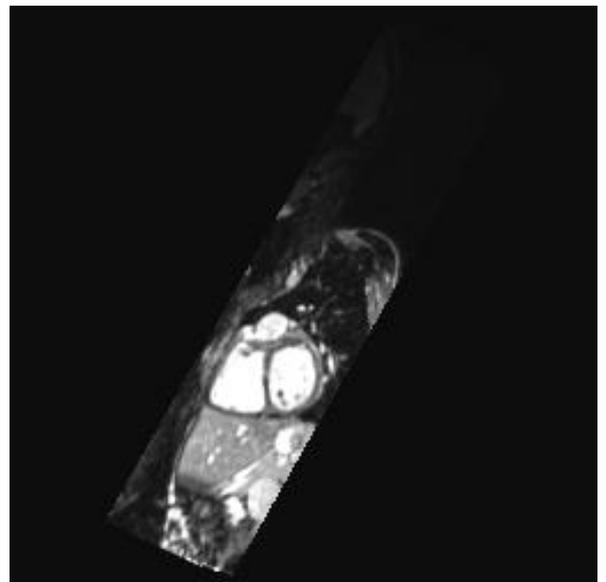
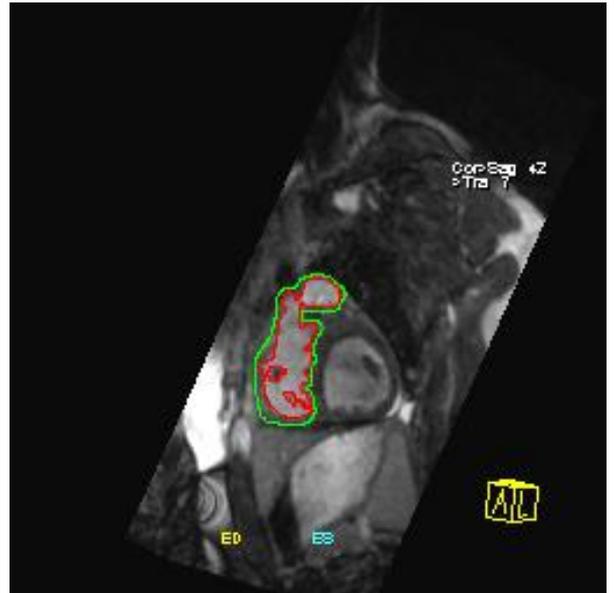
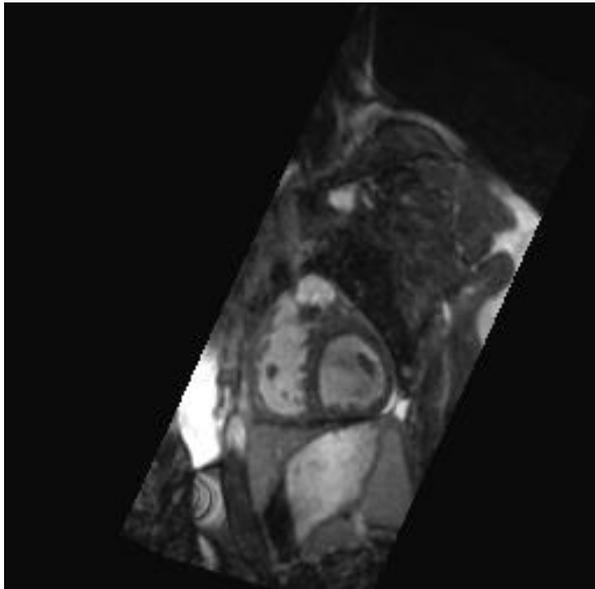


11.2.2 Verteilung der angeborenen Herzfehler unter den Probanden

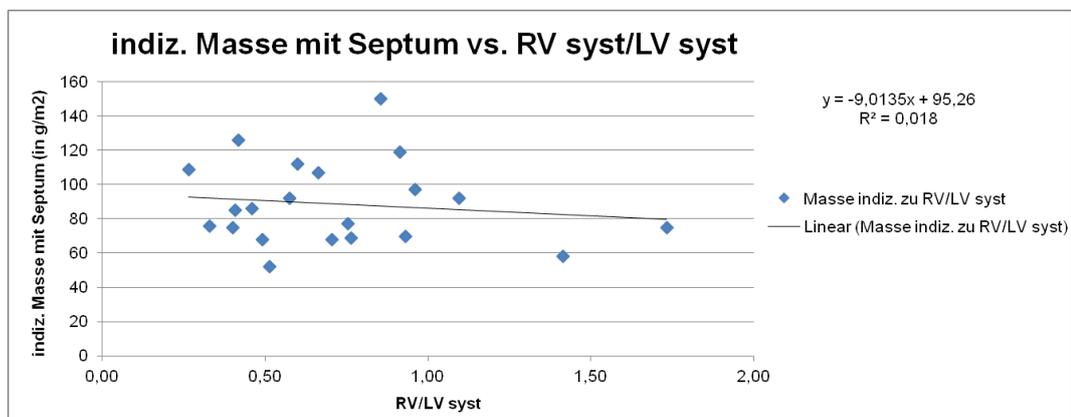
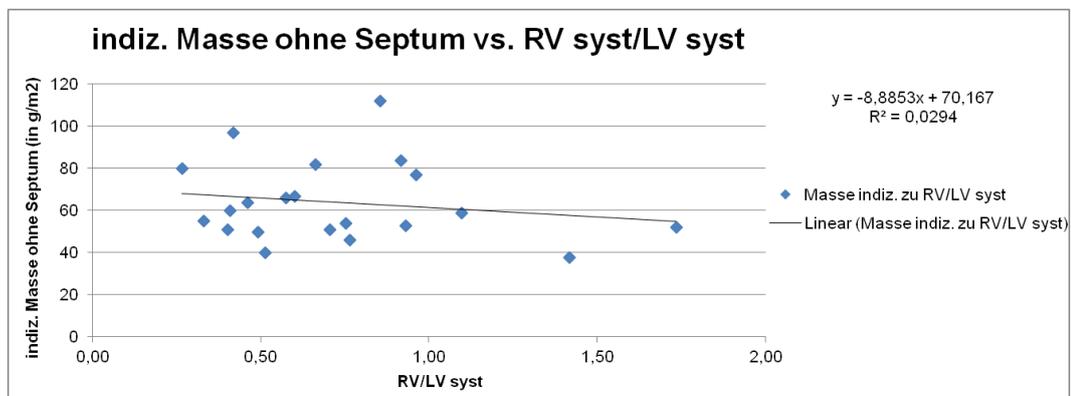
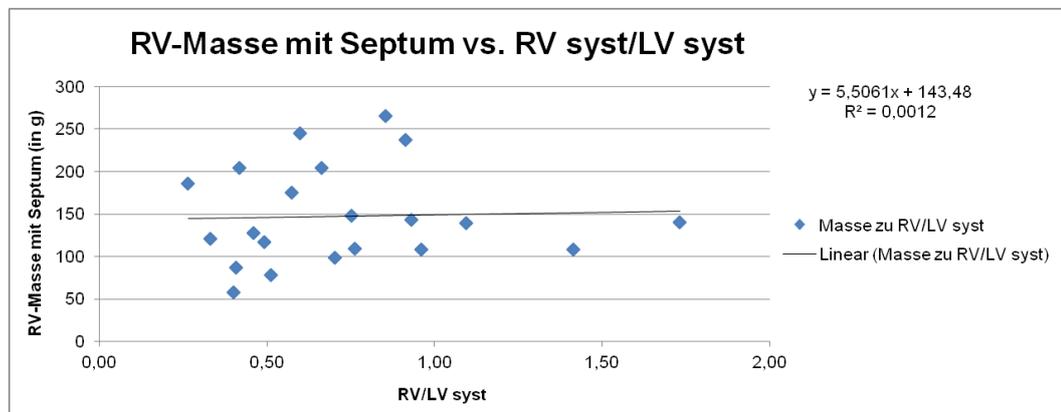
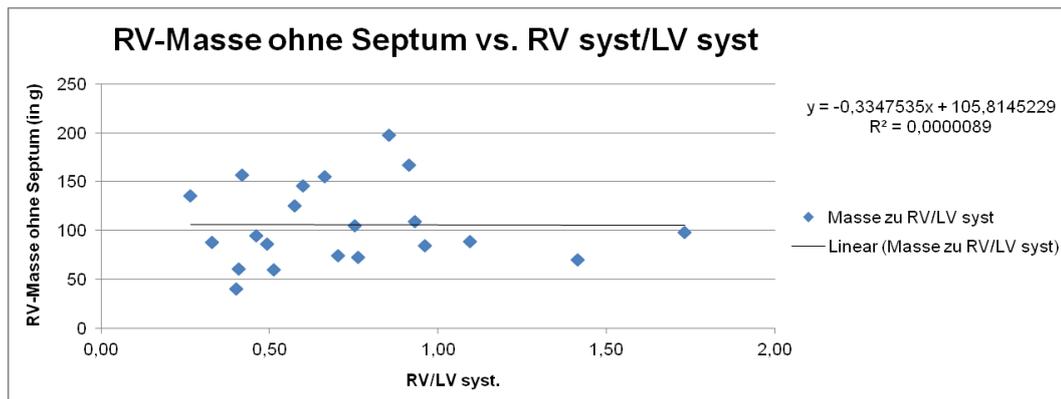


11.2.3 MRT-Bilder

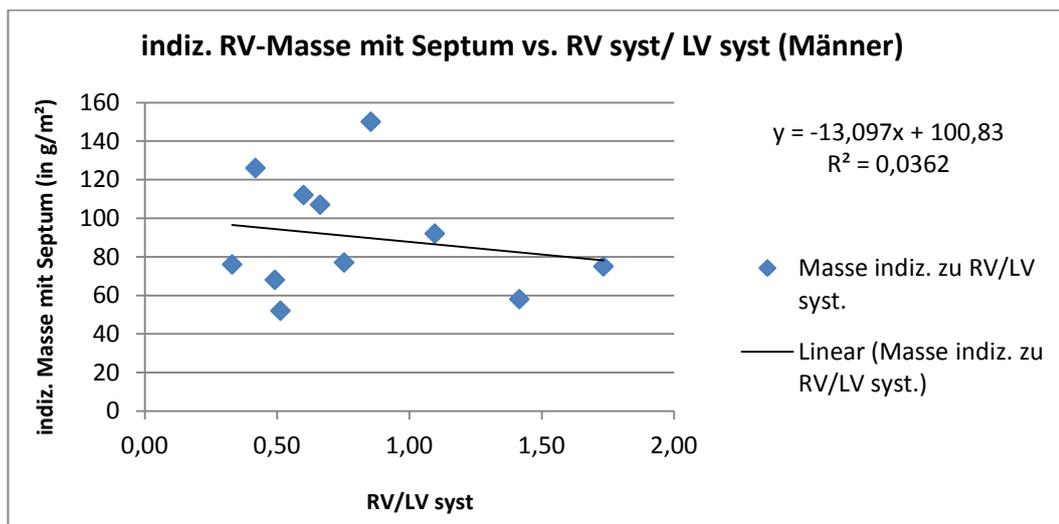
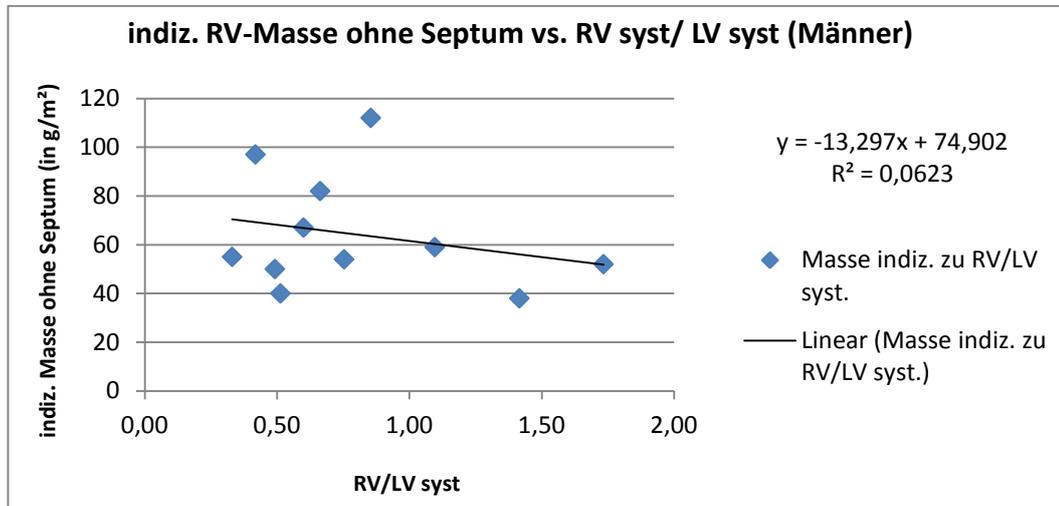




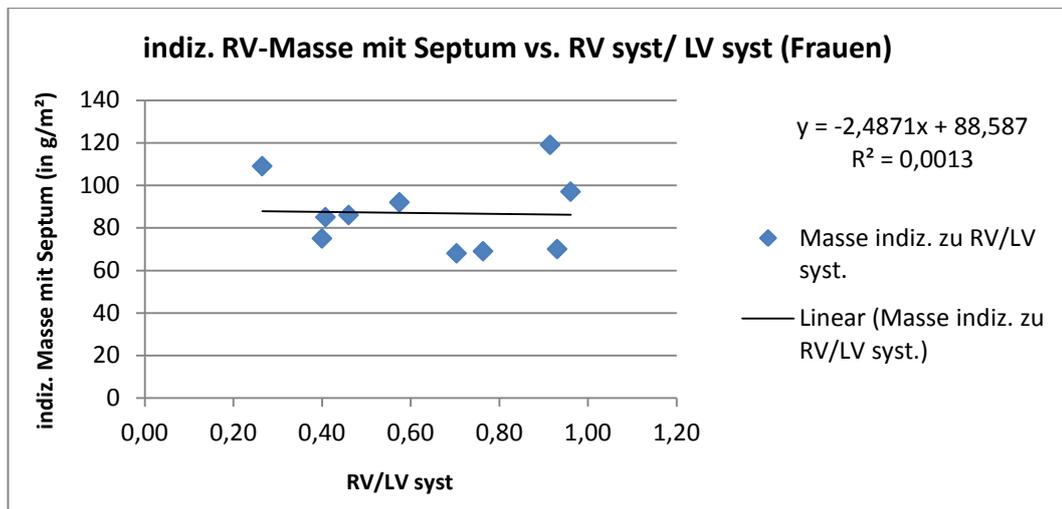
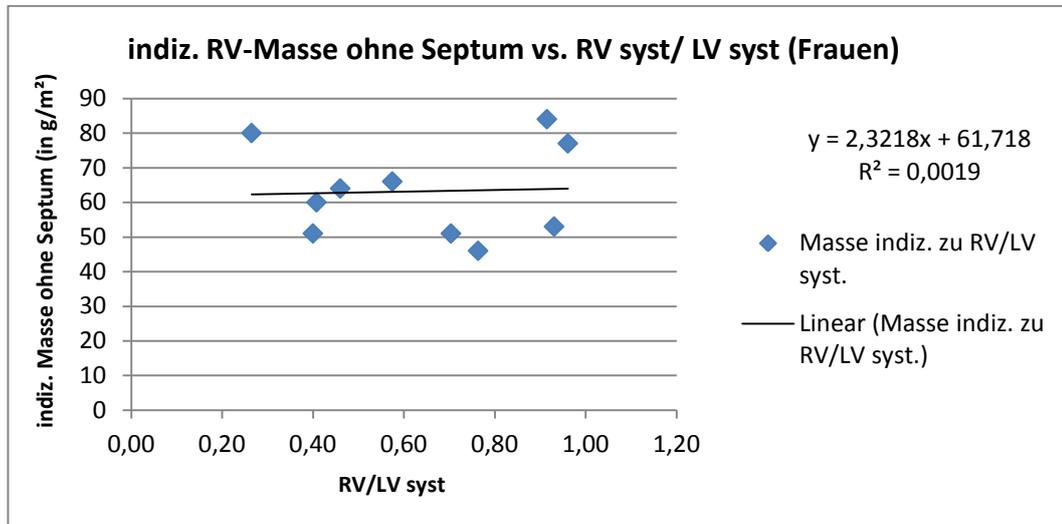
11.2.4 RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch



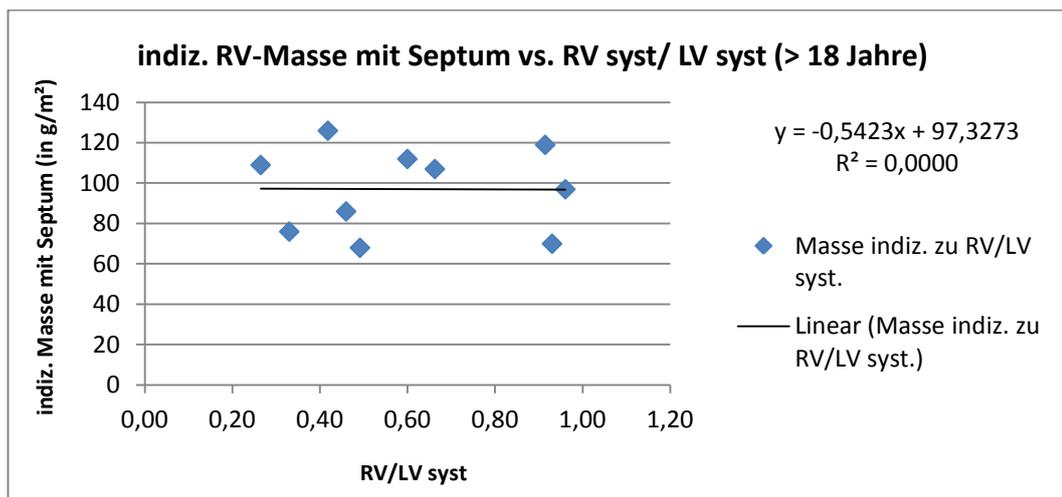
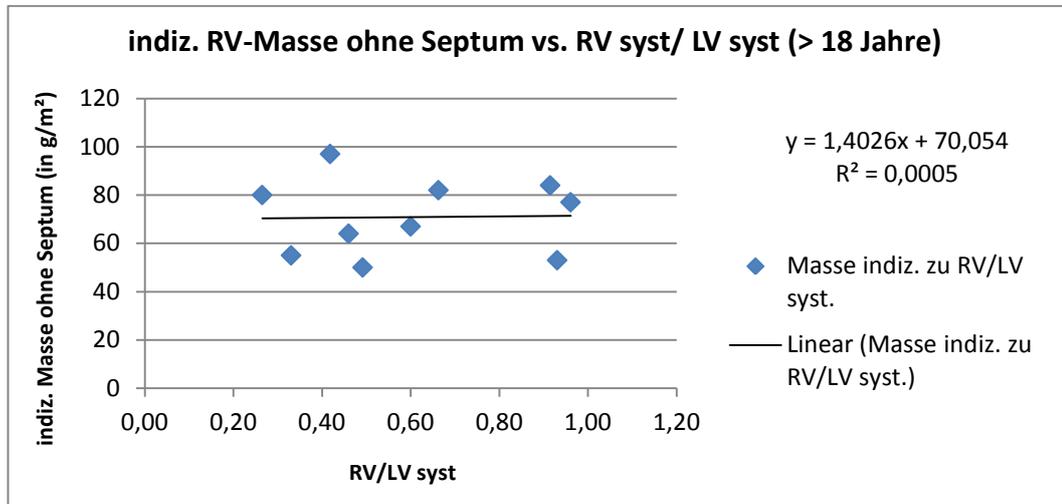
11.2.5 Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei Männern



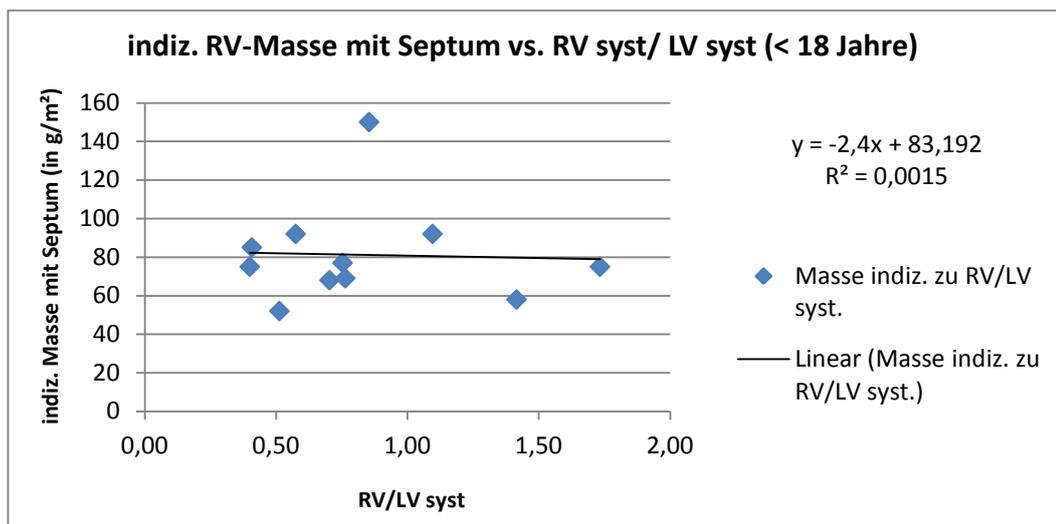
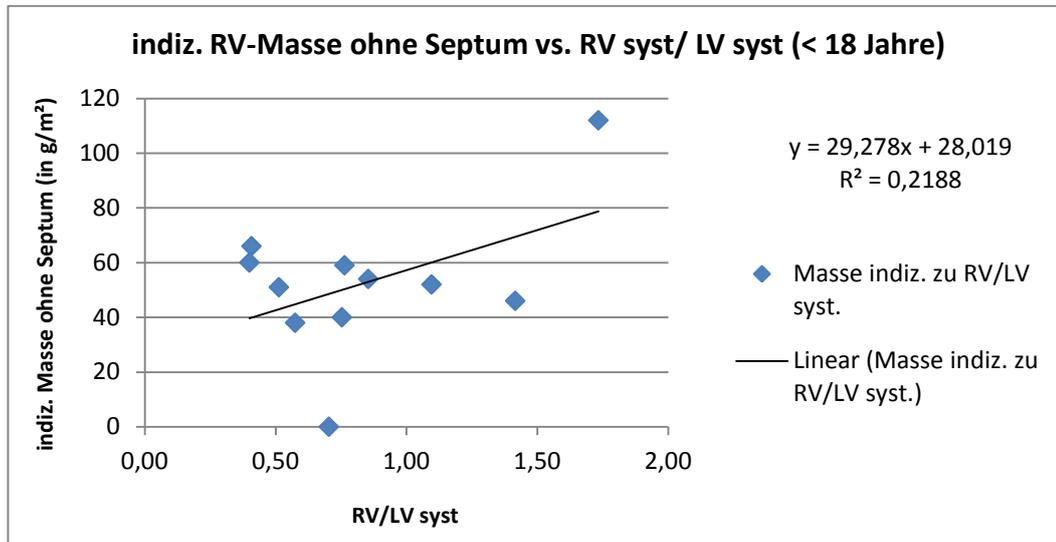
11.2.6 Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei Frauen



11.2.7 Indizierte Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systo- lisch bei über 18-Jährigen



11.2.8 Indizierte RV-Masse ohne bzw. mit Septum versus RV/LV systolisch bei unter 18-Jährigen



12 Literaturverzeichnis

- Herold, G. (2013). Aortenstenose in Kapitel II. Innere Medizin. pp. 170, 173, 177, 193-197, 208-210. Gerd Herold
- Herold, G. (2013). Pulmonale Hypertonie (PH) und Cor pulmonale chronicum (CPC) in Kapitel III. Innere Medizin. p. 407. Gerd Herold
- Renz-Polster, H.; Krautzig, S. (2013). Kapitel 1.7 Herzinsuffizienz. Basislehrbuch Innere Medizin. Auflage 5. pp. 80/82. München: Urban & Fischer-Verlag/Elsevier GmbH
- Renz-Polster, H.; Krautzig, S. (2013). Kapitel 1.12 Angeborene Herzfehler. Basislehrbuch Innere Medizin. Auflage 5. p. 132. München: Urban & Fischer-Verlag/Elsevier GmbH
- Borgdorff, M.A.J.; Bartelds, B.; Dickinson, M.G.; Steendijk, P.; de Vroomen M.; Berger, R.M.F. (2013, August 1). Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaption. American journal of physiology, Vol. 305, Nr. 3, pp. 354-364. Doi: 10.1152/ajpheart.00180.2013. Retrieved from <http://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00180.2013>
- Chanutin, A.; Barksdale, E.E. (1933, November 1). Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy; II. Relationship of left ventricular hypertrophy, the width of the cardiac muscle fiber and hypertension in the rat. Archives of Internal Medicine, 52(5), pp. 739-751. Doi: 10.1001/archinte.1933.00160050092005. Retrieved from <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=539269#Abstract>
- Dweck, M.R.; Joshi, S.; Murigu, T.; Gulati, A.; Alpendurada, F.; Jabbour, A.; Maceira, A.; Roussin, I.; Northridge, D.B.; Kilner, P.J.; Cook, S.A.; Boon, N.A.; Pepper, J.; Mohiaddin, R.H.; Newby, D.E.; Pennell, D.J.; Prasad, S.K. (2012, Juli 28). Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 14(1): 50, pp. 1-9. Doi: 10.1186/1532-429X-14-50. Retrieved from <http://www.jcmr-online.com/content/14/1/50>

- Eitel, I.; Thiele, H.; Schulz-Menger, J. (2014). Kardiale Magnetresonanztomographie-Pocket Guide. S.10/11. [Internetseite]. Retrieved from http://leitlinien.dgk.org/files/PL_DGK_kardiale_MR_innen_2_Auflage_korr.pdf
- Haas, N.A.; Kleideiter, U. (2011). Kapitel 8: Herzkatheteruntersuchung. N. A. Haas; U. Kleideiter. Eds. 2, Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. pp. 56-71. Auflage 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Haas, N.A.; Sachweh, J.; Dähnert, I. (2013, November 2). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Truncus arteriosus communis (TAC). [Internetseite]. p.7. Retrieved from http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL%20Truncus%20DGPK-2013finalIAASMO02_11_%2013.pdf
- Hoepfer, M.M.; Ghofrani, H.A.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Rosenkranz, S.; Schranz, D. (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, Europäische Leitlinien. [Internetseite]. p. 1. Retrieved from [Leitlinien.dgk.org/files/2010_Leitlinie_pulmonale_Hypertonie.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2010_Leitlinie_pulmonale_Hypertonie.pdf)
- Hoppe, U.C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H.K.; Osterspey, A.; Schmaltz, A.A.; Erdmann, E. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie, Band 94, Heft 8, p. 489. Steinkopff Verlag. Doi: 10.1007/s00392-005-0268-4. Retrieved from http://leitlinien.dgk.org/files/2005_Leitlinie_Therapie_Chronische_Herzinsuffizienz.pdf
- Ko, J.; Eom, G.H.; Cho, H.J.; Nam, K.; Ma, J.S.; Kook, H.; Cho, Y.K. (2013, März 7). Right ventricular myocardial performance index is decreased with severe pressure-overload cardiac hypertrophy in young rats. Pediatric Cardiology, Springer-Verlag, 34(7), pp: 1556-1566. Doi: 10.1007/s00246-013-0678-4. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23467728>
- Lindinger A., Hoffmann W. (2012). Kapitel 13.1.5 Vitien mit Rechtsherzobstruktion. L. Gortner, S. Meyer, F.C. Sitzmann. Eds. 3. Duale Reihe Pädiatrie. Auflage 4. pp. 342,343,345-347. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Lindinger A., Hoffmann W. (2012). Kapitel 13.1.6 Vitien mit Linksherzobstruktion. L. Gortner, S. Meyer, F.C. Sitzmann. Eds. 3. Duale Reihe Pädiatrie. Auflage 4. p. 350. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

- Lindinger A., Hoffmann W. (2012). Kapitel 13.1.7 Komplexe Vitien. L. Gortner, S. Meyer, F.C. Sitzmann. Eds. 3. Duale Reihe Pädiatrie. Auflage 4. p. 356. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Muntau, A. C. (2009). Kapitel 12.1.2 Kongenitale Ausflussbehinderung des rechten Ventrikels. A. C. Muntau. Ed. 1. Intensivkurs Pädiatrie. Auflage 5. p. 278. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
- Muntau, A. C. (2009). Kapitel 12.1.4 Angeborene Herzfehler mit Rechtslinks-Shunt. A. C. Muntau. Ed. 1. Intensivkurs Pädiatrie. Auflage 5. pp. 284, 285. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
- Radeleff, B.; Schneider, B.; Stegen, P.; Kauffmann G. W. (2006). Kapitel 5.1.8 Magnetresonanztomografie. G.W. Kauffmann, E. Moser, R. Sauer. Eds. 3, Radiologie, pp.115-132. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag
- Salcedo, E.E.; Korzick, D.H.; Currie P.J.; Stewart, W.J.; Lever H.M.; Goormastic, M. (1989, September). Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 56(6), pp. 590-596. Doi: 10.3949/ccjm.56.6.590. Retrieved from https://www.mdedge.com/sites/default/files/issues/articles/media_d1e94d1_ccjm56_6-0590.pdf
- Schumacher, G. (2007). Kapitel 16.8 Truncus arteriosus communis. G. Schumacher, J. Hess, K. Bühlmeyer. Eds. 3. Klinische Kinderkardiologie. Auflage 4. pp. 367, 370. Heidelberg: Springer-Verlag
- Souders, C.A.; Borg, T.K.; Banerjee, I.; Baudino, T.A. (2012, Juni 20). Pressure overload induces early morphological changes in the heart. The American Journal of Pathology, 181(4), pp: 1226-1235. Doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.015. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463627/>
- Witt, K. (2008) Kapitel 2.2 Hypertrophie und Hyperplasie. K.J. Bühling, J. Lepenies, K. Witt. Eds. 3. Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. Auflage 4. p. 9. München: Elsevier GmbH

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät der Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „Korrelation rechtsventrikulärer Hypertrophie und rechtsventrikulären Drucks mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomografie und invasiver Druckmessungen“ in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborenen Herzfehler im Deutsches Herzzentrum München unter der Anleitung und Betreuung durch Direktor Prof. Dr. med. P. Ewert ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- (x) Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- (x) Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- () Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- (x) Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- () Ich habe bereits am bei der Fakultät fürder Hochschule unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema
.....
.....die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:
.....

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der

Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM
bin ich

- einverstanden
- nicht einverstanden.

München, den 10.5.2018

.....

(Jennifer Stamm)