

Diplomarbeit

**Auswirkungen eines Vorhofseptumdefektes (ASD) auf
die Größe, Funktion und Flussverhältnisse im
rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) bei Kindern
und Jugendlichen, retrospektive Auswertung
echokardiographisch erhobener Daten**

Beeinflusst ein ASD den RVOT?

eingereicht von
Anna Heydt

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für
pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von
Ao.Univ.-Prof. Dr. Martin Köstenberger

Graz, 05.12.2018

I Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.12.2018

Anna Heydt eh.

II Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Köstenberger, welcher mir das Diplomarbeitsthema zur Verfügung stellte und ohne dessen Rat und Unterstützung der Abschluss der Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre.

In dieser Danksagung möchte ich die Chance ergreifen, meiner Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihren unerschütterlichen Glauben zu danken. Obwohl es einiger Umwege bedurfte um an diesen Punkt zu gelangen, erhielt ich stets Rückhalt und Förderung in der Erreichung meiner Ziele und Überwindung von Hindernissen, die sich auf meinem bisherigen Lebensweg ergaben.

Gleiches gilt für meine Freunde und KommilitonInnen, für die eine räumliche Trennung nie ein Hindernis war und ohne die meine Studienzeit um einiges freudloser und leerer gewesen wäre. Von der gegenseitigen Motivation, Unterstützung und Ansporn zu akademischer Leistung bis zum gebührenden Ausgleich in der Freizeit.

Nicht zuletzt möchte ich meinen fleißigen Lektorinnen für ihre unermüdliche Hilfe und die vielen kleinen Anregungen danken.

III Vollständigkeit der einleitenden Kapitel

Die einleitenden Kapitel (Kapitel 2-7) erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr wurde ein besonderes Augenmerk auf die zur Erstellung der Arbeit relevanten Anteile gelegt.

Inhaltsverzeichnis

I Eidesstattliche Erklärung.....	i
II Danksagung.....	ii
III Vollständigkeit der einleitenden Kapitel.....	iii
IV. Glossar und Abkürzungen.....	vi
IV.1 Abbildungsverzeichnis.....	vi
IV.2 Tabellenverzeichnis.....	vii
V Zusammenfassung.....	x
V Abstract.....	xi
1 Ziele der Arbeit.....	1
2 Embryologie.....	2
2.1 Induktion des Herzfeldes und tubuläres Herz.....	2
2.2 Bildung der Herzschleife.....	4
2.3 Venöser Pol.....	6
2.4 Differenzierung des AV Kanal & Bildung der Herzklappen.....	7
2.5 Septierung.....	8
2.6 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem.....	12
2.7 Kongenitale Fehlbildungen.....	13
3 Anatomie des Herzens.....	15
3.1 Einleitung und Topographie.....	15
3.2 Wandbau.....	15
3.3 Form des Herzens und dessen Außenflächen.....	18
3.4 Herzskelett.....	19
3.5 Herzhöhlen.....	20
3.6 Intrakardiale Septen.....	24
3.7 Herzklappen.....	25
3.8 Gefäßversorgung.....	28
3.9 Erregungsbildung und Erregungsleitung.....	31
4 Physiologie.....	35
4.1 Funktion.....	35
4.2 Elektrophysiologische Grundlagen.....	35
4.3 Elektromechanische Kopplung.....	40
4.4 Herzzyklus.....	40
4.5 Regulation der Herzarbeit.....	44
4.6 Versorgung.....	49
4.7 Physiologische Besonderheiten des rechten Ventrikels.....	51

5 kongenitale Herzfehler – CHD	52
5.1 Atriumseptumdefekt – ASD	52
5.2 Ostium secundum Defekt – ASD II	54
6 Sonographie	74
6.1 Einleitung	74
6.2 Schallwellen und deren Interaktionen im Gewebe	74
6.3 Schallwellengenerierung	76
6.4 Bildaufbau/ Modi	78
6.5 Doppler-Verfahren	80
6.6 Artefakte	83
6.7 Bildoptimierung	84
6.8 Schallköpfe	85
6.9 PatientInnenicherheit	87
7 Assessment RVOT	88
7.1 Schallfenster	89
7.2 RVOT Parameter	92
8 Methodik	96
8.1 Ethikvotum	96
8.2 PatientInnenkollektiv	96
8.3 Messergebnisse	97
8.4 Datenanalyse und Statistik	98
9 Ergebnisse	99
9.1 Korrelation im PatientInnenkollektiv	102
9.2 ASD Gruppen	103
9.3 Therapie Gruppen	108
10 Diskussion	112
10.1 Korrelationsanalysen	113
10.2 Hypothesentests	114
12 Schlussfolgerung	119
13 Limitationen	120
VI. Literaturverzeichnis	121

IV. Glossar und Abkürzungen

IV.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Anordnung des primären Herzfeldes</i> (4).....	3
Abbildung 2: <i>Bildung der Herzscheife</i> (4).....	5
Abbildung 3: <i>Septumentwicklung aus Endokardkissen (A-C) und durch Ausdehnung benachbarter Strukturen (D-E)</i> (4).....	8
Abbildung 4: <i>Bildung des interatrialen Septums</i> (11).....	10
Abbildung 5: <i>Bildung des Konusseptums</i> (4).....	12
Abbildung 6: <i>Facies sternocostalis</i> (6).....	18
Abbildung 7: <i>rechtes Atrium und rechter Ventrikel nach abtragen der vorderen Wand</i> (6).....	23
Abbildung 8: <i>Ventilebene des Herzens</i> (6).....	26
Abbildung 9: <i>Koronargefäße</i> (6).....	30
Abbildung 10: <i>Schema der kardialen Reizleitung</i> (6).....	32
Abbildung 11: <i>Aktionspotential einer kardialen Schrittmacherzelle und Ionenströme während eines Schrittmacherpotentials</i> (19).....	39
Abbildung 12: <i>Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels</i> (29).....	44
Abbildung 13: <i>Druck-Volumen-Diagramm bei akuter Volumenbelastung und bei akuter Druckbelastung</i> (19).....	46
Abbildung 14: <i>Lokalisationen der verschiedenen Atriumseptumdefekte</i> (33).....	54
Abbildung 15: <i>Ausbreitung generierter Schallwellen</i> (57).....	78
Abbildung 16: <i>Prinzip des Nyquist-Abtasttheorems</i> (55).....	82
Abbildung 17: <i>parasternal lange Achse</i> (15).....	89
Abbildung 18: <i>parasternal kurze Achse</i> (15).....	90
Abbildung 19: <i>modifizierter 4 Kammerblick</i> (15).....	91
Abbildung 20: <i>subkostales Fenster</i> (15).....	92
Abbildung 21: <i>RVOT diameter</i> (58).....	93
Abbildung 22: <i>RVOT SE</i> (36).....	94
Abbildung 23: <i>RVOT VTI</i> (36).....	95
Abbildung 24: <i>Altersabhängige Mittelwerte der RVOT Parameter im PatientInnenkollektiv und der Normalbevölkerung</i>	101
Abbildung 25: <i>Altersabhängige Entwicklung der Defektgröße</i>	102
Abbildung 26: <i>Vergleich der RVOT Parameter der ASD Gruppen und herzgesunder Individuen</i>	107
Abbildung 27: <i>Vergleich der RVOT Parameter der Therapie Gruppen und herzgesunder Individuen</i>	111
Abbildung 28: <i>Altersspezifische Entwicklung der RVOT SE herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen</i>	114
Abbildung 29: <i>Altersspezifische Entwicklung des RVOT diameter herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen</i>	115

Abbildung 30: Altersspezifische Entwicklung der RVOT VTI herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen.....	116
Abbildung 31: Defektgröße nach Therapie Gruppe	117

IV.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeittafel der Embryogenese des Herzens (4,6).....	14
Tabelle 2: Morphologische Charakteristika des rechten Ventrikels (2,12,15)	23
Tabelle 3: Systolische und diastolische Drücke in den Herzhöhlen und den herznahen Gefäßen (in mmHg) (19,27).....	41
Tabelle 4: Vegetative Beeinflussung des Herzens (6,19)	47
Tabelle 5: Einflussfaktoren auf das HZV (16,18,19,27)	48
Tabelle 6: Steuerungsfaktoren der koronaren Vasodilatation (18,19).....	50
Tabelle 7: Untergruppen der pulmonalen Hypertonie (WHO) (42).....	59
Tabelle 8: WHO functional class (44)	60
Tabelle 9: Gefäßveränderungen im Lungenstrombett bei chronisch erhöhter pulmonaler Perfusion (33).....	62
Tabelle 10: Abhängigkeit der Dopplerfrequenz vom Einschallwinkel (53)	80
Tabelle 11: Altersabhängige Differenzen der RVOT Parameter von ASD - PatientInnen und der Normalbevölkerung (36).....	100
Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Pearson: Größenparameter (BW; BL; BSA) und Alter zu den RVOT Parametern und der Defektgröße	103
Tabelle 13: Mittelwertvergleich der ASD Gruppen	105
Tabelle 14: Mittelwertvergleich der Therapie Gruppen	109

IV.3 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches-Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ASD II	Atriumseptumdefekt vom Secundum Typ
AP	Aktionspotential
ASO	<i>Atrial Septal Occluder</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AV Kanal	Atrioventrikular Kanal
AVSD	partieller AV Kanal Defekt
BNP	B-natriuretisches Peptid
bpm	<i>beats per minute</i>
CHD	<i>Congenital Heart Disease</i>
CI	<i>Cardiac Index</i>
EF	Ejektionsfraktion
ET	Entwicklungstag
EW	Entwicklungswoche
FCDS	farbcodierte Duplexsonographie
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GI- Trakt	Gastrointestinaltrakt
Hb-Wert	Hämoglobinwert
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
IAS	Interatriales Septum
ICE	intrakardiale Echokardiographie
ICR	Intercostalraum
IVC	Vena cava inferior (<i>inferior vena cava</i>)
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LAE	Lungenarterienembolie
LV	linker Ventrikel
mean	Mittelwert
mPAP	<i>mean pulmonary arterial pressure</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NT- proBNP	N- terminales pro-BNP
PAH	<i>pulmonary arterial hypertension</i>
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PH	Pulmonale Hypertonie (<i>pulmonary hypertension</i>)
PHF	primäres Herzfeld
P.M.	Punctum maximum
PP	Pulsamplitude (<i>Puls pressure</i>)
PR	<i>pulmonary regurgitation</i>

PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
PVR	<i>pulmonal vascular Resistance</i>
Qp	<i>pulmonary blood flow</i>
Qs	<i>systemic blood flow</i>
RA	rechter Vorhof
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
RVIT	rechtsventrikulärer Einflusstrakt (<i>right ventricular inflow tract</i>)
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (<i>right ventricular outflow tract</i>)
RVOT VTI	<i>right ventricle outflow tract velocity time integral</i>
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SERCA	<i>sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium-transporting ATPase</i>
SHF	sekundäres Herzfeld
sPAP	<i>systolic pulmonary arterial pressure</i>
SpO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
SVC	Vena cava superior (<i>superior vena cava</i>)
SvO ₂	gemischt venöse Sauerstoffsättigung
TEE	transösophageale Echocardiographie
TGA	Transposition der großen Arterien
TTE	transthorakale Echocardiographie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	<i>World health organization</i>
WHO FC	<i>WHO functional class</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

V Zusammenfassung

Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist es den Einfluss der Volumenbelastung bei einem Vorhofseptumdefekt (ASD) auf den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) mittels der echokardiographisch gemessenen Parameter RVOT *diameter*, RVOT *Systolic Excursion* (SE) und RVOT *Velocity Time Integral* (VTI) nachzuweisen.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Messergebnisse von 64 pädiatrischen PatientInnen im Alter von 2 Tagen bis 18 Jahren. Die Parameter wurden auf ihren Zusammenhang mit Alter, Körpergröße (BL), Körpergewicht (BW) und Körperoberfläche (BSA) untersucht. Ein Vergleich mit bereits publizierten Normwerttabellen herzgesunder Individuen wurde durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Untersuchung auf potentielle Unterschiede der RVOT Parameter bezüglich der zugrundeliegenden Defektgröße sowie der geplanten interventionellen oder operativen Therapie durchgeführt.

Ergebnisse: Es wurde jeweils eine positive signifikante Korrelation der Größenparameter (BL, BW, BSA) und des Alters mit allen gemessenen RVOT Parametern gefunden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines ASD und der RVOT SE konnte nicht bestätigt werden ($p > 0,05$). Eine Assoziation zwischen dem RVOT *diameter* und einem Vorhofseptumdefekt wurde gefunden, die erhöhten Messwerte liegen teilweise in der +2SD Range herzgesunder Individuen teilweise darüber. Das RVOT VTI erzielte ab einer Defektgröße im Vorhofseptum von > 10 mm statistisch signifikante Messwerte oberhalb der 2SD der Normalbevölkerung. Zwischen nicht therapierten und therapierten PatientInnen konnten statistisch signifikante Zunahmen zweier RVOT Parameter (RVOT *diameter*, RVOT VTI) ermittelt werden (nicht therapiert/ ASO: RVOT *diameter* $p < 0,001$, RVOT VTI $p = 0,091$; nicht therapiert/ OP: RVOT *diameter* $p = 0,005$, RVOT VTI $p = 0,038$). Der Vergleich der kardiochirurgischen und der interventionellen Therapie ergab keine Signifikanzen (RVOT *diameter* $p = 0,985$; RVOT VTI $p = 0,551$).

Diskussion: In der untersuchten Studienpopulation konnten der RVOT *diameter* und das RVOT VTI als geeignete Parameter zur Identifikation und Überwachung der Progression eines Vorhofseptumdefektes bestätigt werden. Hilfe bei der Entscheidungsfindung welche Therapie (ASO, OP) im Einzelfall angewendet werden soll bieten sie nicht.

V Abstract

Introduction: Aim of this study was to investigate the possible influence of volume overload in patients with a secundum atrial septal defect (ASD) in the right ventricular outflow tract (RVOT) using the parameters RVOT *diameter*, RVOT *Systolic Excursion* (SE) and RVOT *Velocity Time Integral* (VTI).

Methods: A retrospective analysis was performed of 64 pediatric patients with an age range from 2 days to 18 years. A correlation of all the RVOT parameters and age, body height (BL), body weight (BW) and the body surface area (BSA) were calculated. The results were compared to recently published normative data of healthy individuals of the related age group. Furthermore, an investigation for potential differences concerning the actual size of the ASD defect and the planned intervention was made.

Results: A positive significant correlation of age, BL, BW, BSA and the RVOT parameters was found. A statistically significant connection between RVOT SE and the existence of an ASD could not be confirmed ($p > 0,05$). An association was found between RVOT *diameter* and the presence of an ASD, the majority of the measured values were found within the +2SD range of healthy individuals. The RVOT VTI values for patients with a defect size > 10 mm were found statistically significant ≥ 2 SD of healthy individuals. For the comparison of treated and untreated ASD II patients a statistically significant increase in two RVOT parameters (RVOT *diameter*, RVOT VTI) was seen (not treated/ ASO: RVOT *diameter* $p < 0,001$, RVOT VTI $p = 0,091$; not treated/ OP: RVOT *diameter* $p = 0,005$, RVOT VTI $p = 0,038$). When comparing the surgical therapy and cardiac catheterization no statistically significant differences were found (RVOT *diameter* $p = 0,985$; RVOT VTI $p = 0,551$).

Conclusion: RVOT *diameter* and RVOT VTI could be verified as suitable parameters for the identification and monitoring of an ASD in the pediatric age group. They cannot be used for the decision-making process which treatment should be applied in individual ASD cases.

1 Ziele der Arbeit

Die sonografische Untersuchung des Herzens entwickelt dank ihres nicht-invasiven Charakters, der nicht vorhandenen Strahlenbelastung und ihrer flächendeckenden Verfügbarkeit immer mehr Relevanz im klinischen Alltag, speziell im pädiatrischen Sektor. Dabei wird mittlerweile auch zusätzlich ein genaueres Augenmerk auf die Parameter des rechten Ventrikels gelegt. So wird beispielsweise die echokardiographische Messung des Durchmessers des rechtsventrikulären Ausflusstraktes von den American und European Societies of Echocardiography in ihren Guidelines als Bestandteil der Verlaufskontrollen erwachsener PatientInnen empfohlen (1).

Die Möglichkeit die echokardiographisch erhobene systolische Exkursion als direkten Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei adulten sowie pädiatrischen PatientInnen heranzuziehen wurde ebenfalls publiziert und empfohlen (2).

Ein Vorhofseptumdefekt vom Secundum Typ gehört zu den häufigsten kongenitalen Herzfehlern, Betroffene werden im Laufe ihres Lebens häufig aufgrund der Volumenüberlastung des gesamten rechten Herzens und der Lungenstrombahn mit Vergrößerung des rechten Vorhofes, und des rechten Ventrikel symptomatisch (3).

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die retrospektive Auswertung bereits vorliegender Datensätze ob, ein schon im Kindesalter vermehrtes Blutvolumen aufgrund eines Vorhofseptumdefektes, zu Veränderungen der morphologischen und funktionellen Parameter des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (*RVOT Durchmesser*, *RVOT Velocity Time Integral*, *RVOT Systolic Excursion*) führt. Dahingehend soll auch der prognostische Faktor der erhobenen Daten auf die bessere Einschätzbarkeit eines in weiterer Folge meist nötigen Defektverschlusses beleuchtet werden.

2 Embryologie

Einleitend soll erwähnt werden, dass die einzelnen Entwicklungsschritte während der Embryonalphase einem komplexen Muster der zeitlichen Abfolge und vielfältigen Induktionen unterliegen. Dies gilt sowohl für den gesamten Organismus wie auch in Bezug auf die Entwicklung der einzelnen Organsysteme.

Diese Zusammenfassung gibt einen Überblick über die einzelnen Entwicklungsschritte der kardialen Embryogenese.

2.1 Induktion des Herzfeldes und tubuläres Herz

Im Falle der Entwicklung des kardiovaskulären Systems ist besonders NKX2.5 als Schlüsselgen bekannt (4). Des Weiteren kommen Serotonin (5HT), BMP2/ BMP4, FGF und der Hypoxie eine große Bedeutung zu, wobei die Liste beliebig erweitert werden kann und ganze Induktionskaskaden noch das Thema weiterführender Studien sind (4,5).

Im Zeitraum zwischen dem 16. und 18. Entwicklungstages erreicht der Embryo eine Größe, in welcher die Versorgung aller Strukturen mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr über Diffusion gewährleistet werden kann (4).

Die kardiogenen Progenitorzellen haben ihren Ursprung im kranialen Bereich des Primitivstreifens (4), sie wandern in die Splanchnopleura ein um dort anterior der Neuralfalten das hufeisenförmige primäre Herzfeld zu bilden (4,6). Dabei handelt es sich um Blutinseln (4,6).

Die sich so bildenden Zellen besitzen das Potential sich zu Endokard, Myokard aber auch zu Blutzellen zu differenzieren (4,5). Initial besitzen sie die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation, zur Weiterleitung von Aktionspotentialen, sowie dank Myofibrillen zur Kontraktion (5). Aus ihnen entstehen beide Atrien, der linke Ventrikel und anteilig auch der rechte Ventrikel (4,6–8). Entsprechend ihrer späteren Differenzierung ordnen sie sich bereits von lateral mit den Vorhöfen startend, in chronologischer Abfolge nach medial an (4). Wobei darauf hinzuweisen ist, dass eine feste Zuordnung der Lateralität bereits in diesem Stadium entsprechend der rechts-links Asymmetrie des Embryos etabliert ist (4).

Das Epikard hat seinen Ursprung in Mesothelzellen aus dem Bereich des Sinus venosus (4). Dieses Mesothel ist ebenfalls für die Bildung des Endothels und der glatten Muskulatur der Koronargefäße verantwortlich (4).

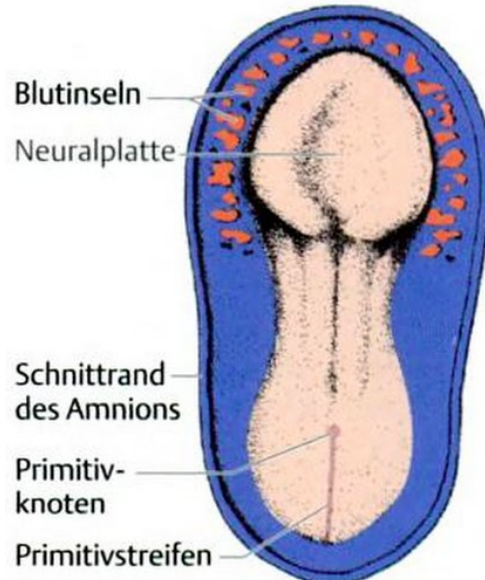


Abbildung 1: Anordnung des primären Herzfeldes (4)
Dorsalansicht eines 18 Tage alten Embryos

Die genannten Blutinseln konfluieren im Verlauf und bilden einen, von Myokard umgebenen, Endokardschlauch (4). Zwischen seinen beiden Schichten findet sich die Herzgallerte, eine Hyaluronsäure-reiche extrazelluläre Matrix welche von den Zellen des Myokards sezerniert wird (4). Während der lateralen Abfaltung des Embryos zwischen dem 21. und 22. Entwicklungstag kommt es zu einer Fusion beider Schenkel, der vormals hufeisenförmigen Anordnung des tubulären Herzens (4,6).

Aus dem, der kardiogenen Region zuordenbarem, Zölon bildet sich während der lateralen Faltung des Embryos die Perikardhöhle (4).

Zeitlich leicht verzögert kommt es zwischen dem 20. und 21. Entwicklungstag in der Splanchnopleura, ventral des hinteren Pharynx, zur Ausbildung eines sekundären Herzfeldes (4). Das sekundäre Herzfeld wird von Neuralleistenzellen induziert und ist für die Bildung des Conus cordis, des Truncus arteriosus und Anteilen des rechten Ventrikels verantwortlich (4,5,7,8).

Der entstandene Herzschlauch lässt sich in mehrere Bereiche unterteilen (4,6). Vom kranialen, venösen Pol ausgehend sind das: Sinus venosus, primitives Atrium, primi-

tiver Ventrikel, Bulbus cordis (4,6). Der Bulbus cordis unterteilt sich in den proximalen Conus cordis und den distalen Truncus arteriosus (4,5).

Im Zuge der kranio-kaudalen Abfaltung des Embryos, aufgrund des starken Wachstums des ZNS nach Anlage des Gehirnbläschens, kommt es zu einer Verlagerung der Herzanlage in den Thorax (4–6).

Während dieses Entwicklungsintervalls ist das tubuläre Herz breitbasig über ein dorsales Mesokard in seiner Längsachse innerhalb der Perikardhöhle fixiert (4,9). Eine Beteiligung an der Bildung der Pulmonalvenen durch das Mesokards wird vermutet (9). Ein ventrales Mesokard ist zu keiner Zeit ausgebildet (4). Im Verlauf des Längenwachstums kommt es zu einer Resorption des dorsalen Mesokards und damit zur Bildung des Sinus transversus (4,9). Das tubuläre Herz ist somit ausschließlich an Ein- und Ausflusstrakt fixiert und sonst innerhalb der Perikardhöhle frei beweglich (4,9).

2.2 Bildung der Herzschleife

Mit dem 23. Entwicklungstag beginnt der Herzschlauch zu pulsieren (6).

Zur gleichen Zeit kommt es zu einem starken Längenwachstum der Herzanlage (4,6), welches prozentual sogar das gesamte Längenwachstum des Embryos übersteigt (6). Aufgrund dieses Wachstums in der Längsachse kommt es zu einer Krümmung des tubulären Herzens und final zu einer Schleifenbildung innerhalb der Perikardhöhle (4,6). Der primitive Ventrikel wird nach ventro-kaudal und rechts verlagert während sich die Vorhofregion gleichzeitig nach dorso-kranial und links verschiebt (4,6). Bis zu diesem Zeitpunkt befindet sich die Vorhofanlage außerhalb der Perikardhöhle und wird nun durch die Verlagerung integriert (4,6). Zwischen dem primitiven Ventrikel und dem Bulbus cordis kommt es zur stärksten Krümmung, dort bildet sich die Bulboventrikularfalte oder Sulcus interventriculare primum aus (4,6). Im Inneren des Herzschlauches entspricht diese Engstelle dem Foramen interventriculare primum (4,6). Auf beiden Seiten dieses neu gebildeten Foramens kommt es nun zur Bildung primitiver Trabekel (4). Die so morphologisch abgrenzbaren Areale entsprechen den späteren Ventrikeln, der primitive Ventrikel differenziert

sich weiter zum linken Ventrikel und der trabekuläre Bulbusabschnitt zum rechten Ventrikel (4).

Im Bulbus cordis erstrecken sich die Trabekel im proximalen Drittel (4). Der darauf folgende, mittlere Abschnitt, der Conus cordis, ist für die Bildung beider Ausflusstrakte verantwortlich (4,6–8). Aus dem Truncus arteriosus wird im Verlauf die Aortenwurzel sowie der Truncus pulmonalis differenziert (4,6). Für ihren überkreuzenden Verlauf in der Sagittalebene, mit der dorsal gelegenen Aortenwurzel, ist eine fein nuancierte Apoptose im sub-aortalen, konalen Bereich verantwortlich (7). Zusätzlich kommt es während der Septierung des Herzens zu einer Verkürzung des Conus cordis auf circa ein Drittel seiner ursprünglichen Länge und zu Konformationsänderung (tubulär zu konal), was die Rotation ebenfalls unterstützt (5). Die Herzschleifenbildung ist am 28. Entwicklungstag abgeschlossen (4).

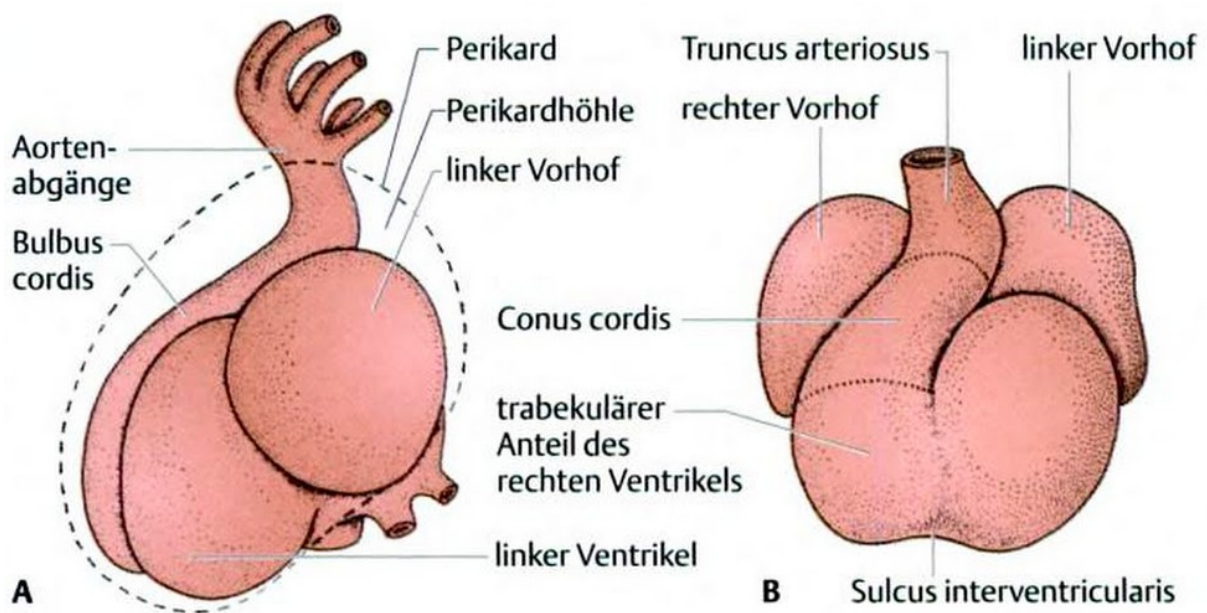


Abbildung 2: *Bildung der Herzschleife* (4)

Herz eines 28 Tage alten Embryos A. Ansicht von links. B. Ansicht von frontal; Abgrenzung des Truncus arteriosus, Conus cordis und des trabekulären Anteils des rechten Ventrikels innerhalb des Bulbus cordis durch die gestrichelte Markierung.

2.3 venöser Pol

Beim Sinus venosus handelt es sich um die paarige Anlage der Mündung der venösen Gefäße am kranialen Pol des Herzschlauches (4). Die ursprüngliche Öffnung in das Atrium ist weitlumig (4). Auf beiden Seiten münden von lateral nach medial der Stamm der Kardinalvenen, die Nabelvene und die Dottervene in den Sinus venosus (4).

Die paarige Anlage verschmilzt im Verlauf der Herzschleifenbildung und bleibt indes als rechtes und linkes Sinushorn differenziert (4).

Im Verlauf der 4. und 5. Entwicklungswoche obliterieren die rechte Nabelvene und die linke Dottervene (4). Es kommt allgemein zu einem Shift des Blutstroms nach rechts, wodurch das rechte Sinushorn zunehmend perfundiert wird und das linke sukzessive an Bedeutung einbüßt (4).

Die Mündung des Sinus venosus verlagert sich in den Bereich des rechten Atriums, wobei das rechte Sinushorn eine vertikale Ausrichtung einnimmt und das linke sich zum Sinus coronarius und der V. obliqua atrii sinistri zurückbildet (4,6,9).

Durch das zusätzlich strömende Volumen kommt es zu einer Dilatation des rechten Sinushorns (4). Im weiteren Verlauf wird es in das rechte Atrium einbezogen und bildet dort den glattwandigen Anteil des Vorhofs (4,6). Die Grenze zum ursprünglichen Vorhofgewebe bleibt als Crista terminalis erhalten (4). Die Venenklappen des rechten Sinushorns bilden im superioren Anteil das Septum spurium welches bei der Ausbildung des interatrialen Septums ein Teil dessen wird (4). Im inferioren Bereich bleiben die Venenklappen erhalten und leiten während der Fetalperiode das aus der V. cava inferior kommende Blut durch das Foramen ovale (4,6).

Die Dottervenen, welche das Blut vom Dottersack unter Durchspülung der Leber zum Herzen geleitet haben, differenzieren sich zur Vena portae (4,6). Die Kardinalvenen bilden die obere und untere große Hohlvene (4,6,9), die Nabelvene obliteriert postpartal (Lig. teres hepatis) (4,6).

2.4 Differenzierung des AV Kanal & Bildung der Herzklappen

Im Verlauf der Herzschleifenbildung kommt der AV Kanal in einer etwas nach ventral geneigten Frontalebene zu liegen (4). Er bildet die eng verbliebene Verbindung zwischen dem gemeinsamen Vorhof und dem primitiven Ventrikel (4).

Ein dorsales und ein ventrales Endokardkissen beginnen am Ende der 4. Entwicklungswoche den AV Kanal in ein linkes und ein rechtes Ostium zu unterteilen (4).

Am superioren Rand des Foramen interventriculare findet sich die Plica bulboventricularis als Überbleibsel der Einfaltung während der Bildung der Herzschleife (6). Diese Falte begrenzt den AV Kanal auf seiner rechten Seite (4,6).

Gegen Ende der 5. Entwicklungswoche bildet sich die Plica bulboventricularis zurück und gibt damit dem AV Kanal die Möglichkeit der Ausweitung nach rechts (4,6,9). Dadurch erhalten beide Ventrikel eine direkte Verbindung zur Vorhofebene (4,6).

Insgesamt treten im AV Kanal vier Endokardkissen auf, zu dem anterioren und posterioren kommen nach erfolgter Unterteilung in die beiden Ostien zwei laterale Endokardkissen hinzu (4). Diese punktuellen Mesenchymproliferationen werden apikalseitig sukzessiv ausgehöhlt, wobei einzelne Muskelstränge als Verbindung zur Ventrikelwand erhalten bleiben (4,6). Sowohl in der AV Ebene als auch innerhalb dieser Residuen kommt es langsam zur Degeneration des Muskelgewebes und zum Ersatz desselben durch dichtes Bindegewebe (4,6,9). In dieser Weise entsteht rechtskardial eine trikuspide und links-kardial eine bikuspidale Segelklappe mit Insertionen über Chordae tendineae in den Ventrikelwänden (4,6). Verankert sind die Chordae tendineae in Papillarmuskeln, konusförmige, verdickte Trabekel, die während der Ventrikelexpansion entstehen (4).

Die Bildung der Taschenklappen erfolgt analog der Bildung der AV Klappen (4,6). Während der Septierung des Ausflusstraktes (siehe Kapitel 2.5.3 *Septum aorticopulmonale*) wölben sich jeweils 2 Höckerchen in das Lumen der sich separierenden Gefäße am Übergang zwischen Conus cordis und Truncus arteriosus vor (4). Nach Verschmelzung der Konuswülste kommt jeweils ein drittes Höckerchen pro Gefäß hinzu (4). Im Fall der Taschenklappen kommt es nicht zur Ausbildung von Chordae tendineae, sie sind, außer über ihre Basis, nicht fixiert (4).

2.5 Septierung

Zunächst werden hier die Möglichkeiten zur Septum-Entwicklung besprochen.

Nach Anderson et. al handelt es sich bei einem intrakardialen Septum um eine Struktur, welche durchtrennt werden kann ohne eine Verbindung zur Perikardhöhle zu schaffen (9).

Die Entwicklung eines solchen Septums kann von einem oder mehreren Endokardkissen ausgehen (4). Durch subendotheliale Mesenchymproliferation und Ablagerung von Interzellulärschubstanz kommt es zum Wachstum (4). Die membranösen Anteile der intrakardialen Septen werden auf diese Art gebildet (4). Endokardkissen finden sich im Bereich des AV Kanals sowie in der Ausflussbahn von A. pulmonalis und Aorta (4,9).

Andererseits kann ein Septum entstehen, wenn sich zwei benachbarte Strukturen ausdehnen und ein schmaler, intermediärer Bereich von diesem Größenwachstum ausgenommen bleibt (siehe Abbildung 3) (4). Die Wände von der benachbarten Strukturen legen sich im Verlauf aneinander und verschmelzen, eine noch vorhandene primäre Verbindung muss sekundär verschlossen werden (4). In dieser Weise entstehen das Septum interatriale (IAS) und das Septum interventriculare (IVS) (4).

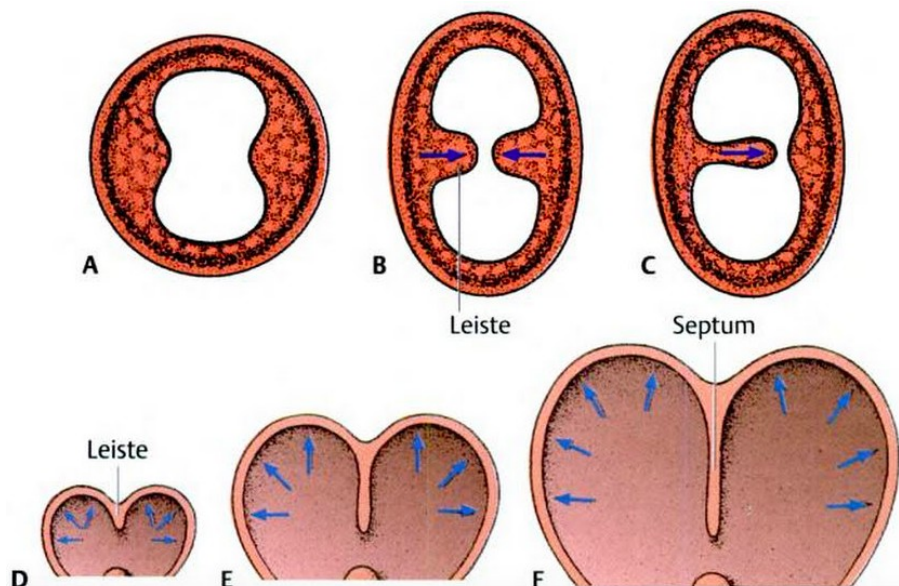


Abbildung 3: *Septumentwicklung aus Endokardkissen (A-C) und durch Ausdehnung benachbarter Strukturen (D-E) (4)*

Die Septierung des Herzens erfolgt zwischen dem 27. und 37. Entwicklungstag (4,6).

2.5.1 Septum interatriale cordis

Durch Auflagerung des Truncus arteriosus kommt es mittig im Bereich des Vorhofdaches zu einer Einfaltung (4,6,9,10). Diese verlängert sich, während der gleichzeitigen Ausweitung der Vorhöfe, sichelförmig in Richtung des AV Kanals (4,6,9). Währenddessen trägt die so entstehende muskuläre Leiste, das Septum primum, eine mesenchymale Haube, welche den Ursprung der fibrösen Septumanteile darstellt (9). Die zeitgleich den AV Kanal unterteilenden Endokardkissen sind der Gegenpol der Wuchsrichtung (4,6,9).

Zwischen Septum primum und AV Kanal verbleibt zunächst eine Öffnung, das Ostium primum (4,6,9,10). Kurz vor dessen Verschluss kommt es im kranialen, dorsalen Bereich des Septum primum zu punktuellen, dann konfluierenden Fenestrierungen um weiterhin einen Blutfluss durch das embryonale Herz zu gewährleisten (4,6,9). Bei der so entstandenen Verbindung handelt es sich um das Ostium secundum (4,6,9,10).

Im dorsalen, septumnahen Bereich des linken Vorhofs kommt es zur Aussprossung einer Lungenvene, welche im Verlauf Anschluss an die durch Angiogenese entstehenden Gefäße der reifenden Lungenknospen findet (4,6). Im weiteren Verlauf werden drei weitere solcher Mündungen in den linken Vorhof einbezogen und bilden dort den glattwandigen Anteil des Atriums (4).

Mit Schluss des Ostium primum kommt es zur räumlichen Trennung des Sinus venosus und den entstehenden Lungenvenenmündungen (9,10).

Nachfolgend kommt es durch die Einbeziehung des rechten Sinushorns zu einer weiteren Größenzunahme des rechten Atriums (4,6).

Im Zuge dessen entsteht im superioren Bereich, rechts des Septum primum eine weitere Falte (4,6,9). Dabei handelt es sich um das Septum secundum, es schiebt sich ebenfalls kulissenartig in Richtung des AV Kanals vor, erreicht ihn jedoch nicht (4,6,9). Die so verbleibende Öffnung wird als Foramen ovale definiert (4,6,9,10). Obwohl sich beide Foramina (Foramen ovale und Ostium secundum) nicht überschneiden ist ein Blutfluss durch sie weiterhin von rechts nach links möglich (4,6).

Gelenkt wird dieser Blutfluss in Richtung des Foramen ovale dabei durch die Valvula venae cavae inferioris und die Valvula sinus coronarii, welche während der Integration des rechten Sinushorns in den rechten Vorhof erhalten bleiben (4,6).

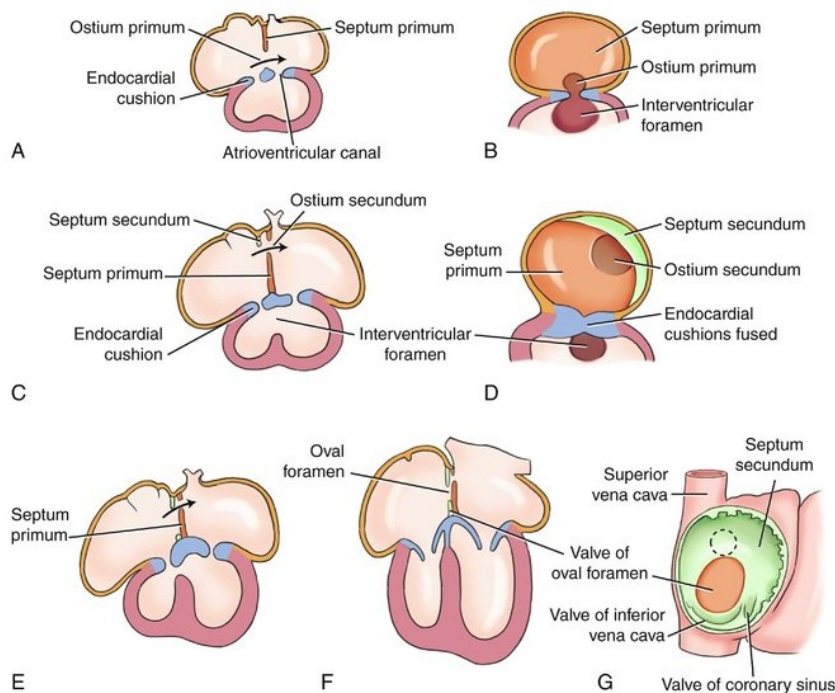


Abbildung 4: *Bildung des interatrialen Septums* (11)

Nach der Geburt, mit Umkehr der intrakardialen Druckverhältnisse legt sich der kraniale Rand des Septum primum klappenartig gegen das Foramen ovale und unterbindet so die potentielle Blutflussumkehr durch das interatriale Septum (4,6,9). Innerhalb der Säuglingsperiode verwachsen die beiden Septa miteinander (4,6,9). In circa 20% der Fälle unterbleibt eine solche Verwachsung und ein persistierendes Foramen ovale (PFO) entsteht (4,6) Da sie in den meisten Fällen nur eine Sondendurchlässigkeit aber keinen interatrialen Shuntfluss aufweisen, gelten sie als funktionell verschlossen und besitzen keinen gesonderten Krankheitswert (4,9).

2.5.2 Septum interventriculare cordis

Auch die Ventrikel beginnen sich gegen Ende der 4. Entwicklungswoche zu erweitern (4). Dabei kommt es zu einer Myokardvermehrung in den äußeren Schichten mit einer simultanen inwandigen Aushöhlung (4). Während der so stattfindenden Größenzunahme der Ventrikel und lumenseitigen Aushöhlung werden die einzelnen Muskelstränge des Myokards freigelegt (4). So bilden sich die bereits erwähnten Trabekel und Chordae tendineae und die sich zusammenlagernden Muskelstränge der Papillarmuskeln aus (4,6). Auch beim Moderatorband des rechten Ventrikels handelt es

sich um einen solchen Muskelstrang, allerdings verlaufen in ihm zusätzlich zuvor immigrierte Zellen des Reizleitungssystems (rechter Tawaraschenkel) und fallweise ein Endast des R. interventricularis septalis (6,8,12).

Wie oben beschrieben entsteht so der muskuläre Anteil des IVS (4). Es kommt somit langsam zur Verkleinerung des Foramen interventriculare primum von ventrokaudal (4,6). Der im Vergleich dünnere, membranöse Teil des interventrikulären Septums wird im Zusammenhang mit der Septierung des Ausflusstrakts aus dem anterioren Endokardkissen des AV Kanals gebildet (4).

2.5.3 Septum aorticopulmonale

Während der 5. Entwicklungswoche formt sich im gemeinsamen Ausflusstrakt ein oberer rechter und ein unterer linker Trunkuswulst (4). Sie sind der Ursprung des sich spiralg entwickelnden Septum aorticopulmonale, welches den Ausflusstrakt in A. pulmonalis und Aorta trennt (4,13). Etwa zeitgleich kommt es zum Auftreten eines rechten und dorsalen sowie linken und ventralen Wulstes (4). Diese beiden weisen initial ein langsames Wachstum als die beiden erstgenannten auf, unterstützen diese aber in der definitiven Septumbildung (4).

Die Anlagen für den Ausflusstrakt, welche aus dem sekundären Herzfeld stammen, sind vor der lateralen Abfaltung des Embryos ursprünglich seitenverkehrt angeordnet (linke Anlage rechtsseitig und vice versa) (4). Erst aufgrund der Rotation kommt es zur abschließenden Anordnung von Aorta und Truncus pulmonalis (4).

Die Septumbildung ist mit Beginn der 7. Entwicklungswoche abgeschlossen, im Anschluss kommt es zum bindegewebigen Verschluss des verbliebenen Foramen interventriculare durch das anteriore Endokardkissen des AV Kanals (4,6).

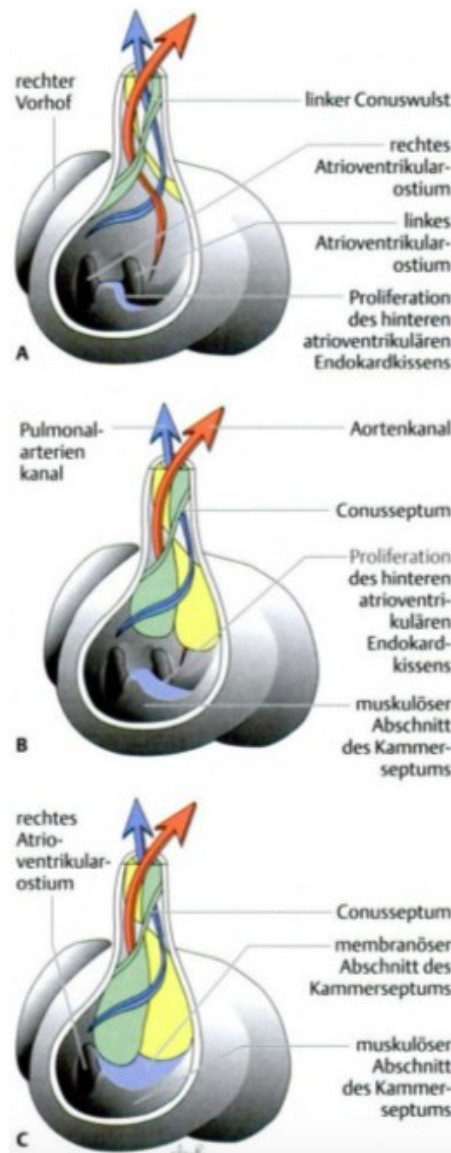


Abbildung 5: *Bildung des Konusseptums* (4)

Alter des Embryos: A – Entwicklungswoche 6; B – Beginn Entwicklungswoche 7; C – Ende Entwicklungswoche 7

2.6 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem

Auch wenn primär alle Zellen des kardialen Feldes zu einer spontanen Depolarisation fähig sind stammen die primären Schrittmacherzellen, welche für die ersten Pulsationen des tubulären Herzens verantwortlich sind, aus dem linken, kaudalen Bereich des Herzschlauches (4). Durch die Einbeziehung des Sinus venosus in das rechte Atrium übernehmen dessen Zellen die Aufgabe des primären Schrittmacherzentrums und bilden im Mündungsbereich der V. cava superior den Sinusknoten (4).

Der Ursprung der Zellen welche den AV Knoten und die HIS Bündel bilden, liegt im linken Sinushorn (4). Auch der AV Kanal trägt anteilig zu deren Bildung bei (4).

2.7 Kongenitale Fehlbildungen

Das Herz- und Gefäßsystem ist das am häufigsten von kongenitalen Fehlbildungen betroffene Organsystem (4). Wobei Ventrikelseptumdefekte, und in dieser Gruppe vor allem Defekte des membranösen Septums, am häufigsten auftreten (4,6).

Diese Entwicklungsfehler können vielfältige und in manchen Fällen multifaktorielle Ursachen haben was ihre Zuordnung zu einzelnen Entitäten schwierig macht (4,6). Möglich sind Störungen der Endokardkissen, der Neuralleistenzellen oder der Induktionswege (4,5). Auch teratogen wirksame Substanzen können in den einzelnen Entwicklungsschritten schädlich eingreifen (4,5). So spielen beispielsweise Neuralleistenzellen sowohl in der Entwicklung des Herzens (z.B. Induktion des Ausflusstrakts) als auch in der kranio-fazialen Differenzierung eine wichtige Rolle, weswegen Fehlbildungen dieser beiden Klassen oft vergesellschaftet auftreten (4).

Auch kann eine spezifische Fehlbildung mehrere unterschiedliche, potentielle Ursachen besitzen. Eine Transposition der großen Arterien (TGA) beispielsweise kann bedingt sein durch (4,5):

- Fehlende oder falsche Induktion durch Neuralleistenzellen
- eine falsch zugeordnete Lateralität bei der Bildung des sekundären Herzfeldes
- fehlende oder unvollständige Ausbildung und Differenzierung der Endokardkissen
- mangelnde oder überschießende Apoptose im Konus- Bereich

Tabelle 1 gibt einen abschließenden Überblick der beschriebenen, meist parallel ablaufenden Schritte in der Embryogenese des Herzens.

Tabelle 1: Zeittafel der Embryogenese des Herzens (4,6)

ET 16- 18	- Ernährung des Embryos nicht mehr über Diffusion möglich - Bildung PHF - Ausprägung der Lateralität
ET 20- 21	- Bildung SHF
ET 21- 22	- laterale Abfaltung
ET 23	- Verlängerung und beginnende Krümmung des tubulären Herzens - das Herz beginnt zu schlagen
ET 28	- Abschluss der Herzschleifenbildung
ET 27- 37	- Entwicklung der Herzsepten <ul style="list-style-type: none"> - Tag 30: Septum primum vollständig gebildet - Tag 33: Einfaltung des Daches/ Beginn der Ausbildung des Septum secundum - Tag 37: abgeschlossene Septumbildung (IAS, IVS)
ET 35	- Einmündung des rechten Sinushorns in das rechte Atrium - Bis Tag 35: Obliteration der rechten Nabelvene und der linken Dottervene - Rückbildung des linken Sinushorns zu Sinus coronarius und V. obliqua atrii sinistri
Ende 5. EW	- Ausreifung des AV Kanals abgeschlossen - beginnende Bildung der Segelklappen
Anfang 7. EW	- vollständige Ausbildung des Septum aorticopulmonale - beginnende Ausbildung der Semilunarklappen
Ende 7. EW	- vollständiger Verschluss des Foramen interventriculare/ beendete Ausbildung der Pars membranacea des IVS

ET= Entwicklungstag; EW= Entwicklungswoche; PHF= primäres Herzfeld; SHF= sekundäres Herzfeld; IAS= Septum interatriale; IVS= Septum interventriculare

3 Anatomie des Herzens

3.1 Einleitung und Topographie

Das Herz des Menschen ist ein vier-kammeriges muskuläres Hohlorgan (6). Es befindet sich im knöchernen Thorax, im mittleren Mediastinum (6).

Die Herzachse verläuft von rechts, kranial und dorsal nach links, kaudal und ventral (6). Die breitere Herzbasis mit dem arteriellen und dem venösen Pol bildet den superioren und die Herzspitze oder Apex den inferioren Anteil (6). Zwei Drittel des Herzens befinden sich linksthorakal (6). Herzgröße und Gewicht sind von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Trainingszustand der betreffenden Person abhängig (6). Frauen tendieren zu kleineren und sportlich aktive Personen zu größeren Herzgewichten (6). Das physiologische Herzvolumen liegt zwischen 500 und 800 ml, SportlerInnen können ein Herzvolumen bis zu 1 Liter erreichen (6). Das normale Gewicht eines ungefüllten Herzens liegt bei 250- 350 g (6).

3.2 Wandbau

Die Herzwand weist, ähnlich wie Arterien, eine dreiteilige Schichtung auf (6).

3.2.1 Endokard

Das Endokard ist die innerste der Wandschichten, sie überzieht alle luminalen, kardialen Strukturen und bildet die Grenzschicht zum zirkulierenden Blut (6).

Es besteht aus platten, polygonalen Endothelzellen welche durch eine Basallamina von einer subendothelialen Schicht getrennt sind (6). Subendothelial finden sich neben dem prädominanten elastischen und kollagenen Bindegewebe einzelne glatte Muskelzellen (6). Diese dienen der Verankerung des Endokards im interstitiellen Bindegewebe des Myokards um dessen Formänderungen im Verlauf der Herzaktion folgen zu können (6).

Subendokardial finden sich Blut- und Lymphgefäße, efferente sensible Nervenfasern und je nach Lokalisation Anteile des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssys-

tems (6). Die Ernährung des Endokards erfolgt einerseits über die subendokardial verlaufende Gefäße und andererseits direkt vom luminal fließenden Blut (6).

Im Bereich der Ventrikel ist das Endokard dünn ausgebildet, sodass das Myokard durchscheint (6). Das Endokard der Atrien bildet dagegen eine dickere, weißlich erscheinende Schicht (6).

Das Endokard setzt sich übergangslos in die Intima der angrenzenden Gefäße fort (6,14).

3.2.2 Myokard

Beim Myokard handelt es sich um die quer gestreifte Muskelschicht der Herzwand (6). Anstatt einer vorherrschenden Verlaufsrichtung der Muskelfasern findet sich eine dreidimensionale Anordnung welche die komplexen, teils gegenläufigen Bewegungen der einzelnen Herzbereiche ermöglicht (6,7,15).

Sowohl als Ansatz als auch als Ursprung des Myokards dient das Herzskelett (siehe Kapitel 3.4 *Herzskelett*) (6).

Das Vorhofmyokard ist eher dünnwandig ausgeprägt da die Entleerung der Atrien größtenteils passiven Mechanismen folgt (6). Es gibt Faserzüge welche bogenförmig vom Herzskelett ausgehend jeweils einen der Vorhöfe umfassen und solche die parallel des Sulcus coronarius beide Vorhöfe umspannen (6). Der Fasciculus interauricularis horizontalis ist der am stärksten ausgeprägte Vertreter der letztgenannten Gruppe (6).

Das Myokard der Ventrikel hingegen lässt sich, anhand ihrer dominierenden Faserausrichtung, in drei Schichten unterteilen *äußere/ subepikardiale*, *mittlere/ intermediäre* und *innere/ subendokardiale* Schicht (2,6–8,12,16). Zwischen ihnen gibt es manigfache Querverbindungen und zusätzlich eine teilweise Fortführung einer Muskelfaserschicht in die andere (6–8).

- *subepikardiale Schicht*: eine basisnahe, annähernd horizontale Ausrichtung der Faserzüge geht in eine spiralige Anordnung im Bereich des Apex über (2,6–8,12,15,16). Dort kommt es zu einer Absenkung der Muskelfasern in den Vortex cordis und zum Übergang in die subendokardiale Schicht (6). Üblicherweise wird in dieser Art jeder Ventrikel einzeln umspannt, wobei auch Faserzüge ausgebildet sind die sich auf die Gegenseite erstrecken und so die Ventrikel im Sinne einer *Ventricular Interdependence* aneinander koppeln (6,7).

- *mittlere Schicht*: hierbei handelt es sich um zirkuläre Faserzüge welche in der Systole die stärkste Kraftentfaltung aufweisen (6). Im Fall des linken Ventrikels ist sie die am kräftigsten ausgeprägte Schicht (6,16).

- *subendokardiale Schicht*: die Ausrichtung dieser Muskelstränge verläuft longitudinal vom Apex in Richtung Herzbasis (6–8,15,16). Auch hier gibt es septums-übergreifende Faserzüge die zu einer *Ventricular Interdependence* führen (16).

Der rechte Ventrikel wird größtenteils aus der subepikardialen und der subendokardialen Schicht gebildet (6–8). Im rechtsventrikulären Ausflusstrakt findet sich prädominant eine zirkuläre Ausrichtung der Muskelfasern (2).

3.2.3 Epikard

Beim Epikard handelt es sich um die seröse Lamina visceralis des Herzbeutels (6). Es wird von einer einreihigen Schicht Mesothelzellen gebildet, ihre Gestalt schwankt zwischen isoprismatisch und abgeflacht je nach Phase der Herzaktion (6). Zwischen Epikard und Myokard findet sich als Trennschicht eine fibroelastische Membran, sie ist im Bereich der Vorhöfe stärker ausgeprägt (bis 1 mm) als im Ventrikelbereich (6). Im Epikard finden sich mehrere integrierte Fettdepots aus Baufett, sie dienen dem Ausgleich von Furchen und Rillen der Herzoberfläche (6). Dadurch gewährleisten sie ein leichtes, widerstandarmes Gleiten des Herzens im Herzbeutel (6).

Die Zellen des Epikards sezernieren kleine Mengen seröser Flüssigkeit, insgesamt finden sich physiologisch circa 30- 50 ml davon zwischen Epikard und Perikard (6). Diese seröse Flüssigkeit ist für die Adhäsion der beiden Blätter des Herzbeutels aneinander und ein möglichst reibungsfreies Gleiten zueinander verantwortlich (6).

Durch das Umschlagen im Bereich der inserierenden Gefäße setzt sich das Epikard in das Perikard fort (6). Im Bereich des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens liegt dieser Umschlagrand etwa 3 cm distal deren Ursprungs (6). Der Umschlagrand der Porta venosa (Vv. cavae und Vv. pulmonales) bildet ein liegendes T, das sogenannte Shapey-T (6). Der Querbalken des Shapey-T's ergibt sich durch die weiter inferior liegende Mündung der V. cava inferior (6).

3.2.4 Perikard

Das Perikard bildet das parietale Blatt des Herzbeutels (6). Es besteht aus Kollagenfasern und elastischen Netzen (6). Durch Verwachsungen im Bereich des

Zwerchfells, des Aortenbogens und der Bifurcatio tracheae kommt es zur Aufhängung des Herzens im mittleren Mediastinum (6).

Der Herzbeutel stellt eine natürliche Barriere dar für das potentielle Übergreifen von Infektionen aus der Umgebung dar (6). Zusätzlich wird die passive Füllung der Vorhöfe durch seine Verankerung in der Umgebung unterstützt (siehe Kapitel 4.4.3 *Ventilebenenmechanismus*) (6). Durch die mangelnde Elastizität des Herzbeutels wird das Herz vor einer Überdehnung geschützt (6).

3.3 Form des Herzens und dessen Außenflächen

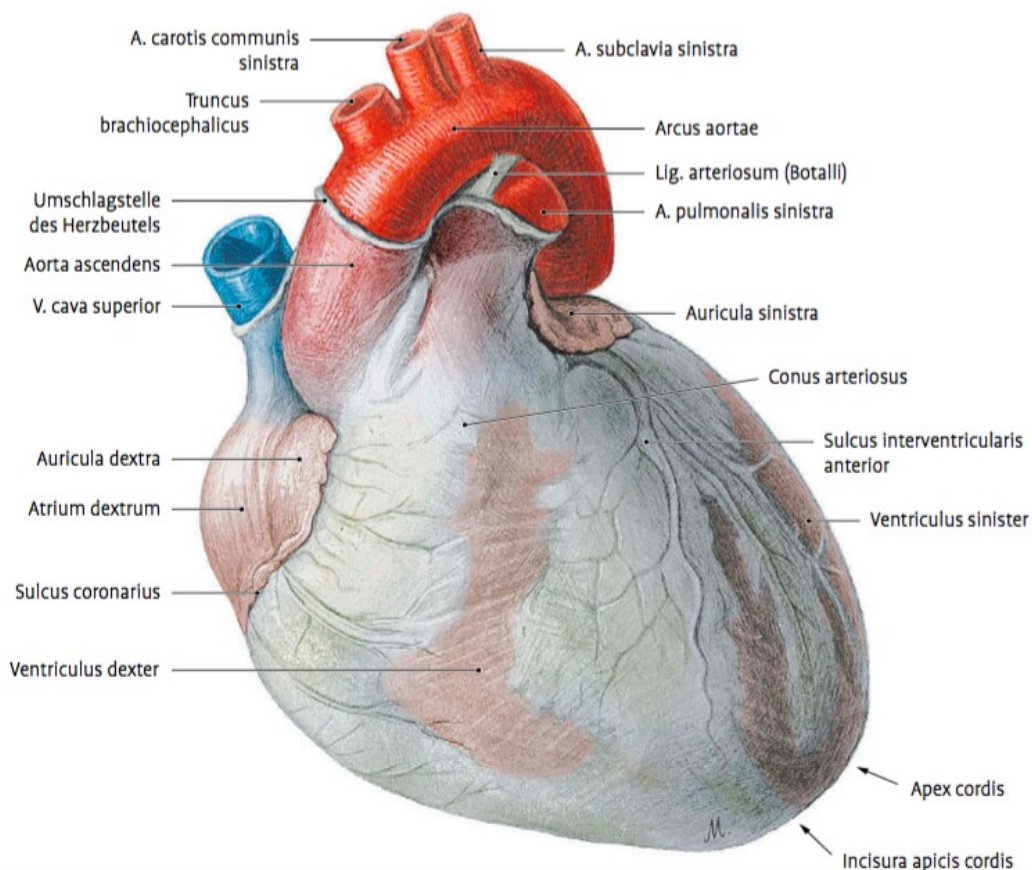


Abbildung 6: *Facies sternocostalis* (6)

Die Form des Herzens entspricht idealisiert einem Kegel mit abgerundeter Spitze (6). Es werden drei Flächen unterschieden (6).

3.3.1 *Facies sternocostalis*:

Sie liegt der vorderen Brustwand konvex an und wird zu beiden Seiten von Lungengewebe überlagert (6). Den größten Anteil an der *Facies sternocostalis* besitzt der

rechte Ventrikel (6,12). Die laterale Begrenzung lautet wie folgt (von kranial nach kaudal) (6,8);

rechts: rechtes Herzohr, rechter Ventrikel

links: linkes Herzohr, linker Ventrikel

Der Sulcus interventricularis anterior verläuft leicht schräg zur Herzachse und endet rechts der Herzspitze (6). Der Sulcus coronarius steht dazu im Bereich der Ventilenebene orthogonal, wird jedoch teilweise durch die Herzohren und den Truncus pulmonalis verdeckt (6). Die Herzspitze wird vom linken Ventrikel gebildet (6).

3.3.2 Facies diaphragmatica:

Die Facies diaphragmatica entspricht der inferioren Außenfläche des Herzens und liegt dem Zwerchfell auf (6). In der Mündungsregion der Vv. cavae wird sie in einem kleinen Bereich vom rechten Atrium und dem rechten Ventrikel, sonst vom linken Ventrikel gebildet (6). Der die beiden Ventrikel trennende Sulcus interventricularis posterior befindet ebenfalls an der Unterseite des Herzens (6).

3.3.3 Facies Posterior:

Sie wird von den beiden Atrien und dem rechten Ventrikel gebildet (6). Die dorsale Fläche des Herzens kommuniziert über das linke Atrium mit der Speiseröhre (6).

An der Basis des idealisierten Kegels entspringen und münden alle aus dem Herzen abgehenden Gefäße, sie bilden den venösen (Vv. cavae, Vv. pulmonalis) und den arteriellen Pol (Aorta ascendens, Truncus pulmonalis) (6). Die obere Hohlvene und die rechte V. pulmonalis stehen nahezu orthogonal zueinander und ergeben so das Venenkreuz (6). Die Aorta ascendens überkreuzt den Truncus pulmonalis von links und dorsal nach rechts und ventral um über den Abgängen der rechten und linken Pulmonalarterie als Arcus aortae und später Aorta descendens in das hintere Mediastinum abzutauchen (6). Proximal dieser Überkreuzung liegt der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt kranial über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (12).

3.4 Herzskelett

Das Herzskelett ist eine fast vollständig Muskelfaser-freie Platte aus straffem Bindegewebe, welche Vorhof- und Kammerregion voneinander abgrenzt (6,17). Zusätzlich

dient es dem Myokard als Ansatz und Ursprung und den Herzklappen als Aufhängung (Anuli fibrosi) (6,7). Zwischen dem Ostium der Aorta und dem Anulus fibrosus dexter der Trikuspidalklappe befindet sich das Trigonum fibrosum dexter, auch Koch-Dreieck genannt, hier verlaufen die Faserzüge des HIS Bündels (6,7). Dadurch ist es die einzige Stelle der elektrischen Erregungsleitung zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln innerhalb der sonst isolierten Ventilebene (siehe Kapitel 3.7 *Herzklappen*) (6,7). Im Bereich zwischen Anulus fibrosus sinister der Bikuspidalklappe und dem Ostium der Aorta findet sich linksseitig ein korrespondierendes Trigonum fibrosum sinister, dieses beherbergt allerdings keine Anteile des Reizleitungssystems (6).

3.5 Herzhöhlen

Die Herzhöhlen werden entsprechend des physiologischen Blutstroms besprochen (6).

4.5.1 Rechtes Atrium

Der rechte Vorhof besitzt eine ovale Form und ist dünnwandig (17), seine Aufgabe ist die Aufnahme und Weiterleitung des sauerstoffarmen, venösen Blutes des Körperkreislaufes an den rechten Ventrikel (6,18,19).

Es werden zwei Anteile unterschieden, der glattwandige dorsale Bereich, welcher dem embryonalen Sinus venosus entspricht, und der trabekuläre ventrale Anteil (4,6). Die kleinkalibrigen Trabekel (Mm. pectinati) besitzen eine, zur AV-Ebene parallele Ausrichtung (6). Sie sind im ventralen Bereich und im Herzohr (Auricula cordis dexter) zu finden (6). Die Grenze zwischen den beiden embryonalen Abschnitten des rechten Vorhofs markiert die Crista terminalis, welche dem Sulcus terminalis auf der Außenfläche des Vorhofs entspricht (6,19). Die Ausdehnung der Crista terminalis erstreckt sich zwischen der Mündung der oberen Hohlvene über die laterale Wand des Vorhofs bis lateral der Mündung der unteren Hohlvene (6,19).

Die Vv. cavae münden nahezu senkrecht in den rechten Vorhof, zwischen ihnen wird die interatriale Wand leicht konkav aufgeworfen und bildet das Tuberculum intervenosum (6). Medial und inferior der V. cava inferior mündet der Sinus coronarius (6).

Sowohl V. cava inferior als auch der Sinus coronarius weisen eine Venenklappe auf, welche in der Embryonalperiode den Blutstrom durch das Foramen ovale leiteten (6,19). Die V. cava superior mündet klappenlos (6,19).

Ohne einheitliche Zuordnung können zusätzlich Vv. atriales, Vv. ventralis und Vv. cordis minimae in das rechte Atrium drainieren (6).

3.5.2 Rechter Ventrikel

Der rechte Ventrikel erhält venöses Blut vom rechten Vorhof und leitet dieses in den Lungenkreislauf weiter (6,18,19). Da das Lungengefäßbett einen geringeren Widerstand darstellt als der Körperkreislauf besitzt der rechte Ventrikel eine minder stark ausgeprägte Myokardschicht als sein Pendant (2,6,8,12). Aufgrund dieser und weiteren Besonderheiten den anatomischen Feinbau betreffend übersteigt seine Compliance die des linken Ventrikels (6,10,20,21).

Der rechte Ventrikel weist einen komplexen dreidimensionalen Aufbau auf und lässt sich keiner einzelnen geometrischen Struktur zuordnen. Von lateral betrachtet erscheint seine Form dreieckig, im Querschnitt halbmondförmig, wobei er den linken Ventrikel taschenförmig umgreift (2,6,8,12).

Funktionellen Gesichtspunkten nach hat sich eine Drei-Teilung des rechten Ventrikels in einen Einflusstrakt (RVIT), einen apikalen trabekulären Bereich und einen Ausflusstrakt (RVOT) durchgesetzt (2,4,8,12). Der Einflusstrakt erstreckt sich von der Trikuspidalklappe in Richtung des Apex und beinhaltet die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln (2,6,8,12,13). Der von den Trabecula septomarginalis entspringende M. papillaris anterior und der M. papillaris posterior sind regelmäßig ausgebildet (6,8). Im septalen Bereich können zusätzliche Papillarmuskeln vorkommen, ihre Zahl kann variieren (6,8). Insgesamt beläuft sich die Anzahl der rechtsventrikulären Papillarmuskeln stets auf drei oder mehr (2,6,8). Der apikale Bereich befindet sich in der Herzspitze zwischen Einfluss- und Ausflusstrakt (2,6,8,12). Die Trabekel (Trabeculae carneae) des Einflusstraktes und des apikalen Bereichs weisen eine derbere Ausprägung und eine netzförmige Anordnung auf, sie sind ein Charakteristikum des morphologisch rechten Ventrikels (4,8).

Der Ausflusstrakt reicht von der Crista supraventricularis bis einschließlich zur Pulmonalklappe und umfasst dabei das subpulmonale Infundibulum (2,6,8,12,20,22). Wegen der septal auslaufenden Trabekel aus dem apikalen Bereich ist der Übergang

zwischen diesen beiden benachbarten Strukturen nicht immer klar abgrenzbar (2,8). Der Ausflusstrakt ist bis auf vereinzelt Trabekel glattwandig und weist eine trichterartige Form auf (6,8,12,15). Form und Struktur weisen auf die unterschiedliche embryologische Herkunft des rechtsventrikulären Ausflusstrakt hin (19–21). Der Ein- und der Ausflusstrakt stehen in einem annähernd orthogonalen Winkel zueinander (23).

Mehrere prominente Muskelstränge tragen zum kennzeichnenden Aufbau des rechten Ventrikels bei (4,6,8). Dazu zählen das Moderatorband, die Crista supraventricularis und die Trabecula septomarginalis (4,6,8,12,13,24). Zusätzlich finden sich auch an der lateralen Ventrikelwand eine Reihe von Trabeculae septoparietales (13).

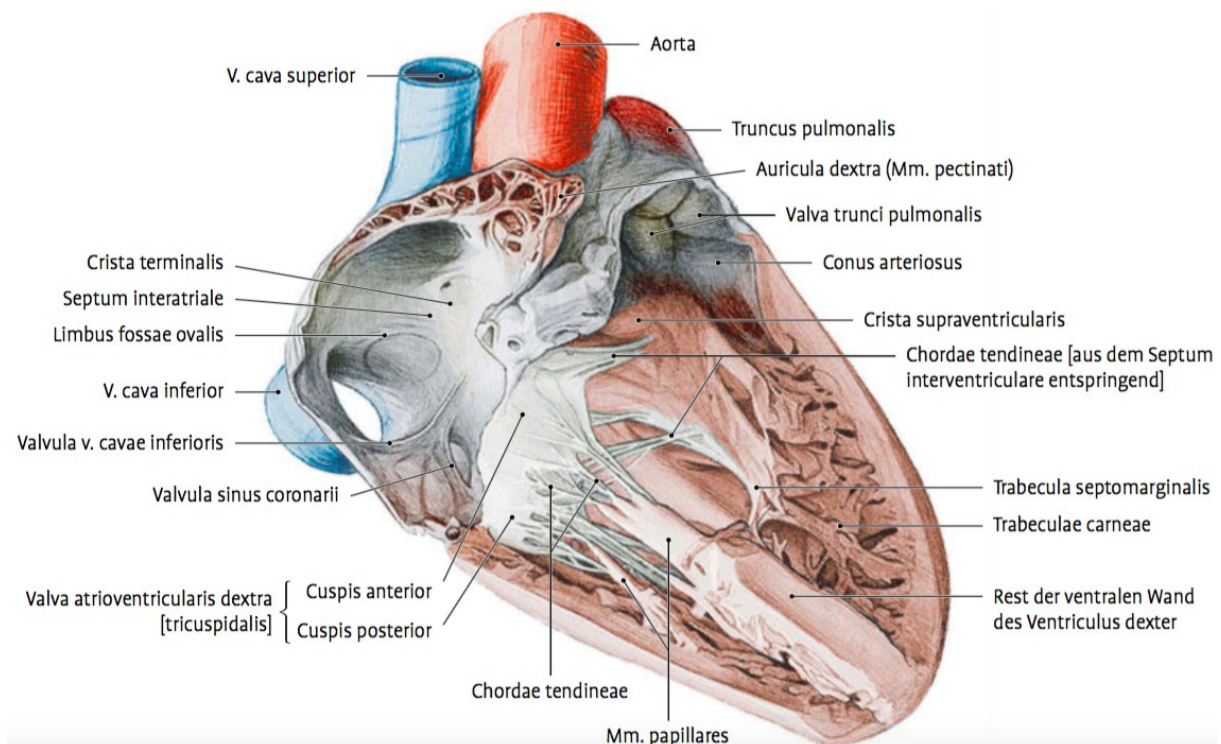
Bei den Trabecula septomarginalis handelt es sich um eine Y-förmige Anordnung kräftiger Trabekel welche mit ihren beiden Schenkeln die Crista supraventricularis im Bereich der septalen Herzbasis umfassen (4,6,8). In diesem Zusammenhang wird von einem anterioren und einem posterioren Schenkel gesprochen (12,13). Die Trabecula septomarginalis sind der Ursprung des M. papillaris anterior und des Moderatorbandes (6). Die Crista supraventricularis trennt Trikuspidal- und Pulmonalklappe und damit Ein- und Ausflusstrakt räumlich voneinander ab (4,6,8,12). Sie erstreckt sich zwischen den Schenkeln der Trabecula septomarginalis ausgehend nach kranial in den RVOT (4,8). Das Moderatorband durchzieht das Lumen des rechten Ventrikels, es entspringt in den Trabeculae septomarginalis und inseriert im Subendokardium der lateralen Ventrikelwand (6,8). Dabei führt er einen Faszikel des rechten Tawara-Schenkels und optional auch einen Endast des R. interventricularis septalis nach lateral (6,8). Die septalen und septoparietalen Trabekel bilden gemeinsam mit der Crista supraventricularis und dem Moderatorband eine, in der Systole, annähernd kreisförmige Öffnung in den RVOT (4,6,8).

Anhand seiner anatomischen Charakteristika lässt sich der morphologisch rechte Ventrikel in den verschiedenen Schnittbilduntersuchungen erkennen (siehe Tabelle 2) (2,7,20).

Tabelle 2: *Morphologische Charakteristika des rechten Ventrikels (2,12,15)***Morphologische Charakteristika des rechten Ventrikels**

- Weiter apikal gelegene AV- Klappe
- 3 Klappensegel der AV- Klappe
- vorhandenes Moderatorband
- 3 oder mehr Papillarmuskeln
- derbe Trabekel (Trabeculae carneae)

AV- Klappe = Atrioventrikularklappe

Abbildung 7: *rechtes Atrium und rechter Ventrikel nach abtragen der vorderen Wand (6)*

3.5.3 Linkes Atrium

Der linke Vorhof erhält oxygeniertes Blut über die Pulmonalvenen und leitet es an den linken Ventrikel weiter (6,18,19). In seiner Architektur ähnelt er dem rechten Atrium (6). Es kann ebenfalls ein glattwandiger dorsaler und ein trabekulärer ventraler Bereich unterschieden werden, wobei der glattwandige Anteil überwiegt (6).

Die Mm. pectinati weisen im ventralen Abschnitt und im Herzohr gleichfalls eine horizontale Ausrichtung auf (6). Die Wanddicke übersteigt die des rechten Vorhofs (6). Die Anzahl der dorsal klappenlos mündenden Pulmonalvenen kann variieren (6).

3.5.4 Linker Ventrikel

Die Aufgabe des linken Ventrikels besteht im Auswurf des oxygenierten Blutes in den Körperkreislauf (6,18,19). Da er dabei den höheren, peripheren Widerstand überwinden muss, ist seine Wand um ein dreifaches kräftiger als die des rechten Ventrikels (6,7). Auch das Füllungsvolumen des linken Ventrikels übersteigt das des rechten bei jedoch gleicher Auswurfmenge (siehe 4.4.1 *Systole*) (7,16,18,19).

Die Form des linken Ventrikels erinnert an eine Pyramide mit abgerundeter Spitze (6). An der Basis der Pyramide finden sich Mitralklappe und Aortenklappe (6). Eine Gliederung erfolgt in Ein- und Ausflusstrakt (6). Der Einflusstrakt erstreckt sich von der Bikuspidalklappe zur Herzspitze (6). Die Ventrikelwand besitzt in diesem Bereich zahlreiche, feine, überkreuzende Trabeculae carneae, welche in ihrer Dichte zum Apexbereich zunehmen (6,8). Der Ausflusstrakt umfasst den Bereich zwischen Herzspitze und Valvula semilunaris anterior der Aortenklappe (6). Bis auf den direkt distal der Aortenklappe gelegenen Bereich finden sich auch hier Trabeculae carneae (6). Ein M. papillaris anterior im ventralen Bereich der lateralen Wand und ein M. papillaris posterior am Übergang zwischen lateraler und dorsaler Wand dienen den Chordae tendineae der Bikuspidalklappe zur Verankerung (6).

3.6 Intrakardiale Septen

Die Herzsepten trennen das Lumen der, als Funktionseinheit zusammengeschalten, Herzhöhlen voneinander ab (6).

Die Vorhöfe unterteilt das interatriale Septum (IAS), es erstreckt sich median vom Dach der Vorhöfe zur Ventilebene (6). Als prominente Struktur ist die Fossa ovalis mit ihrem scharfen Randsaum, dem Limbus fossae ovalis von rechts erkennbar (6). Auf der Gegenseite sind Reste der Valvula fossae ovalis erhalten (6). Embryologisch wird das IAS anteilig von dem Septum primum, dem Septum secundum sowie dem AV Kanal Septum gebildet (4,10).

Das Septum interventriculare (IVS) weist einen inferioren muskulären und einen superioren membranösen Anteil auf (6). Dazwischen befindet sich eine dezente Verbreiterung, der Limbus marginalis (6). Die Stärke der Pars muscularis ist vergleichbar

mit der des linken Ventrikels (6). Die Ausrichtung der Faserzüge entspricht der des angrenzenden Ventrikels und ändert medial sprunghaft ihre Verlaufsrichtung (8). Die arterielle Versorgung durch das Koronargefäßsystem erfolgt sowohl von der rechten wie auch von der linken Koronararterie (siehe Kapitel 4.8.1 *Aa. coronariae*) (2,6). Im Falle der Pars membranacea kann eine weitere Einteilung in einen atrioventrikulären und einen interventrikulären Abschnitt erfolgen, wobei das septale Segel der Trikuspidalklappe den Übergang markiert (6). Die daraus entstehende Kreuzstruktur wird Crux cordis genannt (12). Der atrioventrikuläre Bereich der Pars membranacea des IVS trennt den linken Ventrikel und den rechten Vorhof voneinander (6).

Die Auslenkung des IVS ist an die Herzaktion und den hämodynamischen Status gebunden (2,12).

3.7 Herzklappen

Wie dem Kapitel der Embryologie (Kapitel 2.4 *Differenzierung des AV Kanal*; Kapitel 2.5 *Septierung*) zu entnehmen ist handelt es sich bei den Herzklappen um mit Endokard überzogenes straffes Bindegewebe (6,18,19). Sie besitzen keine eigene Gefäßversorgung aber eine Vielzahl afferenter Nervenfasern (6).

Es werden morphologisch Taschenklappen und Segelklappen unterschieden (6). Öffnung und Schluss der Herzklappen erfolgt rein passiv entsprechend des sich ändernden Druckgradienten und des Blutflusses (6,18,19). Sie besitzen die Funktion von Ventilen zwischen den einzelnen Herzhöhlen und distal angrenzenden Gefäßen und lenken so den Blutstrom unidirektionell (18,19).

Alle Herzklappen befinden sich in der so genannten Ventil- oder Klappenebene, sie entspricht in etwa der AV Ebene (6).

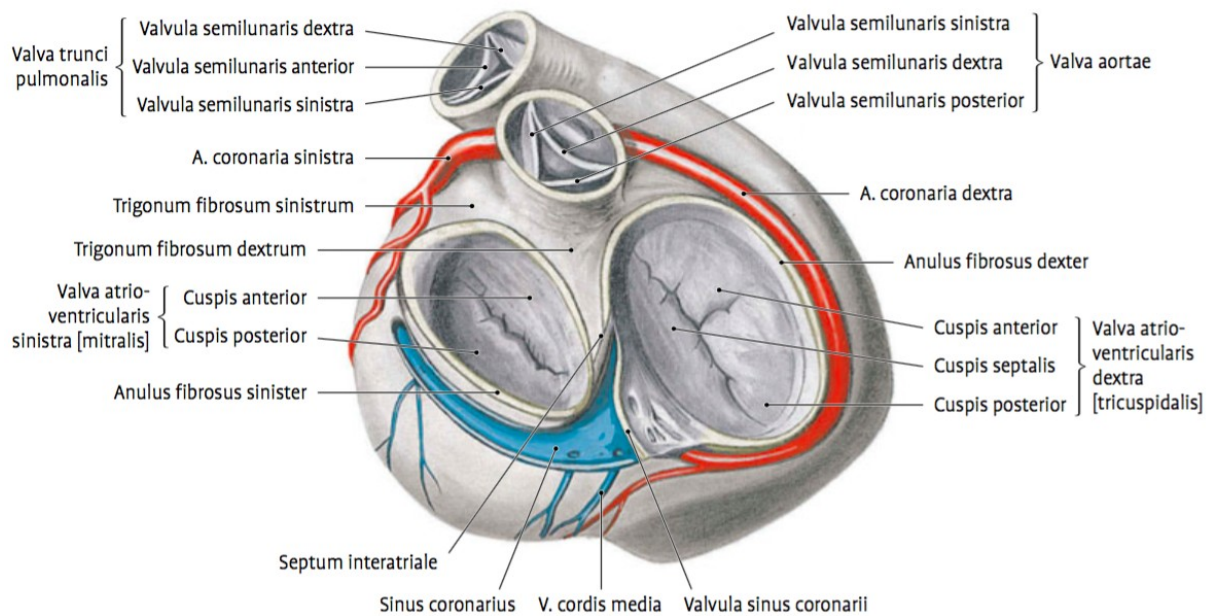


Abbildung 8: Ventilebene des Herzens (6)

3.7.1 Segelklappen

Segelklappen oder Atrioventrikularklappen befinden sich zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln (6). Während der Diastole erlauben sie den Blutfluss in den nachgeschalteten Ventrikel, in der Systole sind sie geschlossen und verhindern so einen Rückfluss des Blutes in die Atrien (6,18,19).

Rechtskardial findet sich die die Trikuspidalklappe mit 3 Klappensegeln (6,12). Entsprechend der Lokalisation ihres Ursprungs im bindegewebigen Herzskelett (Anulus fibrosus dexter) wird eine Cuspis anterior, eine Cuspis posterior und eine Cuspis septalis unterschieden (6,12). Im Vergleich zur Bikuspidalklappe ist die Trikuspidalklappe leicht nach apikal versetzt (6,8). Ansatzpunkte der Sehnenfäden sind die Unterseite und die freien Kanten der Klappensegel (6). Cuspis anterior und Cuspis posterior werden über den M. papillaris anterior, Cuspis posterior und Cuspis septalis über den M. papillaris posterior aufgespannt (6). Zusätzliche Papillarmuskeln entsenden ihre Sehnenfäden entsprechend ihrer Position in der Ventrikelwand.

Linkskardial befindet sich zwischen Atrium und Ventrikel die Bikuspidalklappe, die aufgrund ihres zwei-zipfeligen Aussehens auch Mitralklappe genannt wird (6). Auch hier werden beide Klappensegel entsprechend ihrer Lokalisation als Cuspis anterior und Cuspis posterior bezeichnet (6). Der Ursprung befindet sich ebenfalls im Herz-

skelett, im Anulus fibrosus sinister (6). Die Insetionsstellen der Chordae tendineae sind gleichfalls an der Ventrikelseite der Klappensegel und im Randbereich (6). Der Öffnungsspalt der Bikuspidalklappe verläuft von medial hinten nach lateral vorne (6).

Die Chordae tendineae werden simultan mit den Segelklappen gebildet (siehe Kapitel 2.4 *Differenzierung des AV Kanal & Bildung der Herzklappen*) (4,6). Verankert sind sie entweder in einem Papillarmuskel oder direkt in der angrenzenden Ventrikelwand (6). Da sie nicht dehnbar sind begrenzen sie die Klappensegel in ihrer Auslenkung und verhindern so ein Durchschlagen dieser während der Systole in den Vorhof (6,18,19). Entsprechend ihrer Insertionsstelle an der Segelklappe werden 3 Ordnungen der Chordae tendineae unterschieden (6):

1. Ordnung: Ansatz an der freien Kante der Klappensegel
2. Ordnung: Insertion an der Unterseite der Klappensegel mit Verankerung in Papillarmuskeln
3. Ordnung: Insertion an der Unterseite der Klappensegel mit Verankerung direkt distal der AV Klappe in der Ventrikelwand

3.7.2 Taschenklappen

Bei den Taschenklappen handelt es sich um die Herzklappen im Bereich der Ausflussbahnen der Ventrikel (4,6). Sie besitzen jeweils drei Taschen, am freien Rand jeder Taschen befindet sich ein Knötchen, der Nodus valvulae semilunaris (6). Lateral davon befindet sich eine halbmondförmige, dünnwandige Aussparung, die Lunula valvulae semilunaris (6). Beim Klappenschluss lagern sich diese Strukturen der einzelnen Taschen aneinander und sorgen so für einen optimalen und wasserdichten Verschluss (6). Auf diese Weise verhindern sie die retrograden Ventrikelfüllung während der Diastole (6,18,19). In der Systole öffnen sie sich entsprechend des Druckgefälles in der Austreibungsphase (18,19).

Die Pulmonalklappe hat ihren Ursprung im Übergang zwischen dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und dem Truncus pulmonalis (4,6). Ihre Klappenanteile werden entsprechend ihrer Lokalisation als Valvula semilunaris anterior, dextra und sinistra bezeichnet (6).

Entsprechend dazu befindet sich auf der Gegenseite zwischen Aorta und dem linksventrikulären Ausflusstrakt die Aortenklappe (6). In deren Fall wird von den Valvula semilunaris posterior, dextra und sinistra gesprochen (6).

3.8 Gefäßversorgung

Die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt über die subepikardial gelegenen Koronargefäße (6). Die Ausprägung der einzelnen Äste der Herzkranzgefäße kann variablen Schwankungen unterliegen, auch die Nomenklatur gestaltet sich eher uneinheitlich (6). Im klinischen Gebrauch haben sich die englischsprachigen Bezeichnungen und Abkürzungen durchgesetzt (6).

Das Herz weist mit 3.300 Kapillaren pro mm^2 ein dichtes Kapillarnetz auf (6). Dies entspricht circa einer Kapillaren pro Herzmuskelzelle (6). Dieses Verhältnis ist fixiert, kommt es nun beispielsweise zu einer Hypertrophie werden keine neuen Kapillaren ausgebildet, was zu einer Begrenzung der maximal versorgbaren Herzmasse (kritisches Herzgewicht) führt (6).

4.8.1 Aa. coronariae

Die Koronararterien entspringen aus dem Sinus aortae distal der Aortenklappe was sie vor einer Verlegung durch die Valvulae semilunares der Aortenklappe in der Systole schützt (6).

A. coronaria sinistra (LCA)

Das Ostium der linken Koronararterie liegt distal der Valvula semilunaris sinistra der Aortenklappe (6). Der Hauptstamm dieser Arterie ist mit 0.5– 3 mm relativ kurz und erreicht zwischen Truncus pulmonalis und dem linken Herzohr die Facies sternocostalis (6). Es erfolgt die Aufteilung in den R. interventricularis anterior (RIVA) und den R. circumflexus (RCX) (6). Der R. interventricularis ant. verläuft im Sulcus interventricularis anterior zur Herzspitze und umfasst diese auch fallweise (6). Dabei versorgt er die angrenzende Vorderwand beider Ventrikel, die vorderen zwei Drittel des Septums, den Apex und den M. papillaris anterior des linken Ventrikels (6,15). Von ihm zweigt unter anderem der R. interventricularis septalis ab, welcher tief in den muskulären Abschnitt des

IVS eindringt (6). Im Verlauf versorgt er dieses sowie Anteile des HIS Bündels, in manchen Fällen führt das Moderatorband einen Endast zur lateralen Wand des rechten Ventrikels (6,15).

Der R. circumflexus verläuft im Sulcus coronarius und gelangt dadurch auf die Facies diaphragmatica (6). Währenddessen gibt er regelmäßig Äste zur Versorgung des linken Atriums und der linken Kammer ab (R. marginalis sinister; Rr. atrioventriculares; R. atriales intermedius; R. posterior) (6). Ein R. atrialis anastomoticus anastomosiert regelmäßig mit der rechten Koronararterie (6). Zeitweise kommt es zur Ausprägung eines R. intermedius aus der Verzweigung der linken Koronararterie in RIVA und RCX, welcher in Richtung des Apex verläuft (6). Der R. circumflexus kann ein eigenes Ostium im Sinus aortae aufweisen (6).

A. coronaria dextra (RCA):

Die rechte Koronararterie entspringt distal der Valvula semilunaris dextra der Aortenklappe (6). Hinter dem rechten Herzohr verläuft sie im Sulcus coronarius nach rechts bis sie den Sulcus interventricularis posterior erreicht und in diesem als R. interventricularis posterior (RIVP) zur Herzspitze zieht (6). In seinem Verlauf gibt der RIVP mehrere septale Äste zur Versorgung des dorsalen Drittels des IVS ab (6,15). Die Versorgung des rechten Ventrikels erfolgt vorrangig aus RCA und RIVP (6,15). Der R. coni arteriosi ist der erste von der RCA abzweigende Ast, er dient der Versorgung des Infundibulums (6,15). In 30% der Fälle entspringt er eigenständig im Sinus aortae und trägt damit zur relativen Ischämietoleranz des RVOT bei (6,20).

Ein R. nodi sinuatrialis entspringt ebenfalls aus der RCA, er perfundiert den Sinusknoten sowie Anteile des rechten und linken Atriums (6). Zu 45% wird der R. nodi sinuatrialis aus der LCA gespeist (6).

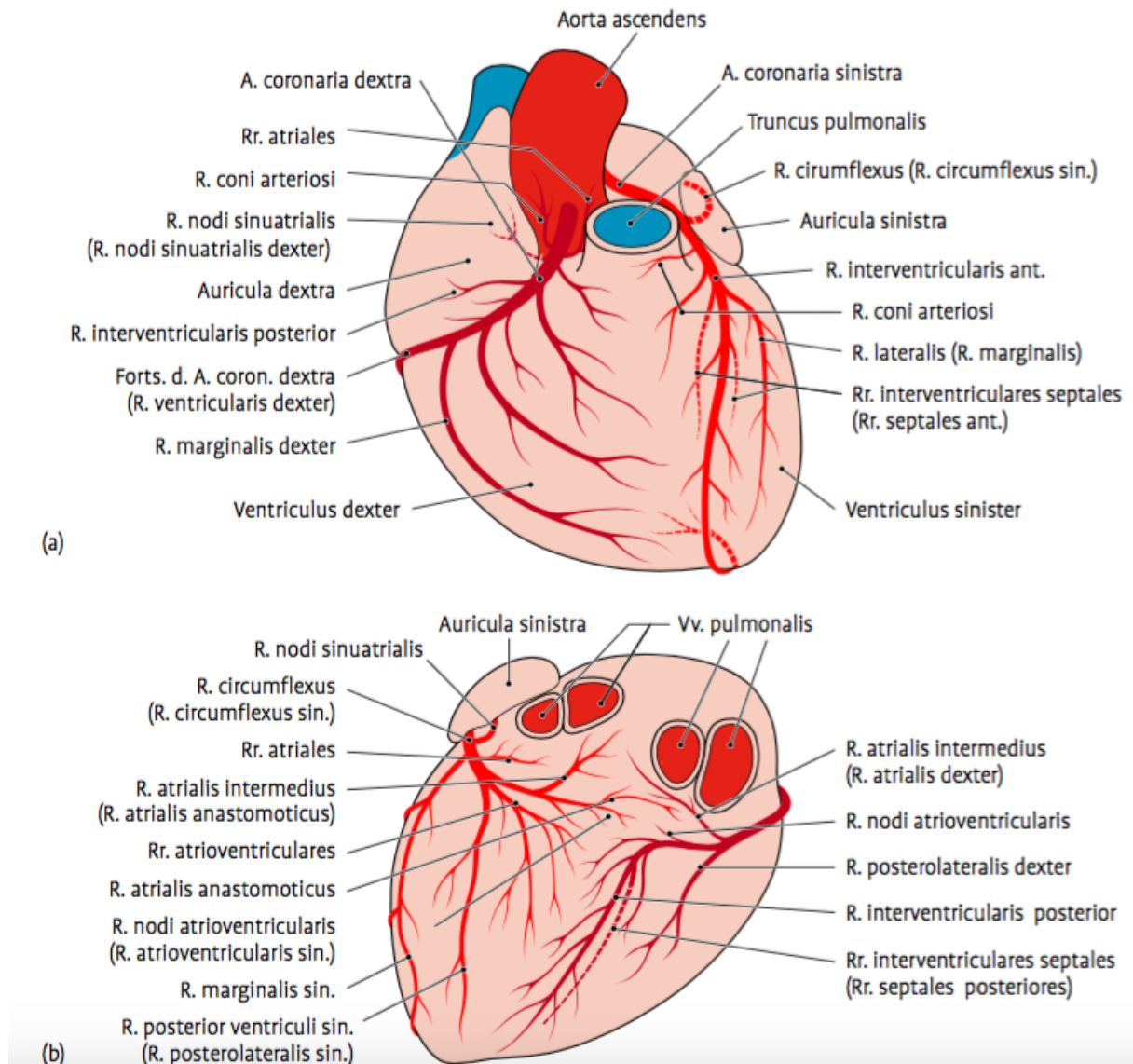


Abbildung 9: *Koronargefäße* (6)
 (a) Koronarien der Vorderwand; (b) Koronarien der Hinterwand

Die Hauptäste der Herzkranzgefäße verlaufen, umgeben von dem zuvor erwähnten Baufett (siehe 3.2.3 *Epikard*), in den großen Furchen der Herzoberfläche (6). Diese sind der Sulcus coronarius, der Sulcus interventriculare anterior und der Sulcus interventriculare posterior (6). Im Sinne eines Ring-Schleifen Modells stehen diese beiden Hauptversorgungsbahnen im 90° Winkel zueinander und treffen sich im Crux cordis (6).

Das Kaliber der A. coronaria dextra und des R. circumflexus verhalten sich zueinander umgekehrt proportional, gleiches gilt für die Rr. interventriculares anteriores et posteriores (6). Je nachdem ob die rechte oder linke Koronararterie den überwiegenden Teil des Herzens perfundiert wird von einem Rechtstyp (60- 85%), einem Linkstyp (10- 15%) oder einem balancierten, beziehungsweise ausgeglichenen Ver-

sorgungstyp (10- 20%) gesprochen (6). Die prozentualen Angaben spiegeln dabei ihre Verteilung in der Bevölkerung wieder (6). Im Bereich des Conus arteriosus, des Crux cordis und des Septums interventriculare sind multiple Anastomosen möglich und durchaus üblich (6). Dies ermöglicht bis zu einem gewissen Grad die Entwicklung von Kollateralkreisläufen bei Pathologien wie Stenosen oder Obliterationen (6).

3.8.2 Vv. coronariae

In seinem Verlauf orientiert sich der venöse Abfluss des Herzens an den Aa. coronariae (6). Die Drainage erfolgt größtenteils über den im Sulcus coronarius verlaufenden Sinus coronarius, der medial zwischen der Mündung der V. cava inferior und der Trikuspidalklappe in das rechte Atrium drainiert (6).

Die V. cordis media, auch V. interventricularis posterior genannt drainiert die posterioren, inferioren Anteile beider Ventrikel (6). Analog dazu sorgen die V. cordis magna und die Vv. cordis anteriores für den venösen Abfluss der anterioren Herzbe- reiche (6). Die V. cordis magna stellt die Begleitvene des R. interventricularis anterior dar (6).

Kleinere Venen wie die Vv. atriales, Vv. ventricularis oder die Vv. cordis minimae können direkt in den rechten Vorhof, seltener in eine der übrigen Herzhöhlen drainie- ren (6).

3.8.3 Lymphgefäße

Die Lymphgefäße schließen sich dem Verlauf der Koronargefäße an (6). Sie sind sowohl subepikardial als auch subendokardial zu finden und drainieren die gesam- melte Lymphe in die Lymphknotenstationen entlang der großen Gefäße im mittleren und hinteren Mediastinum (6).

3.9 Erregungsbildung und Erregungsleitung

Die geordnete Herzaktion erfordert eine strukturierte Erregungsbildung und –Leitung (6,25). Die Basis dafür bilden die spezialisierten Zellen des Reizleitungssystems (6,10). Sie unterscheiden sich von den Zellen des Arbeitsmyokards durch ihre höhe- re Dichte an Glykogen mit einer vergleichsweise niedrigen Anzahl von Mitochondrien (6). Auch besitzen sie weniger Muskelfibrillen und einen hohen Anteil an

Sarkoplasma, die oval-rundlichen Zellkerne nehmen fast den gesamten Querschnitt der Zelle ein (6). Eingebettet sind diese Zellstränge in eine Kollagenmatrix (6). Sie sind der Ursprung der Autorhythmie des Herzens (6,10).

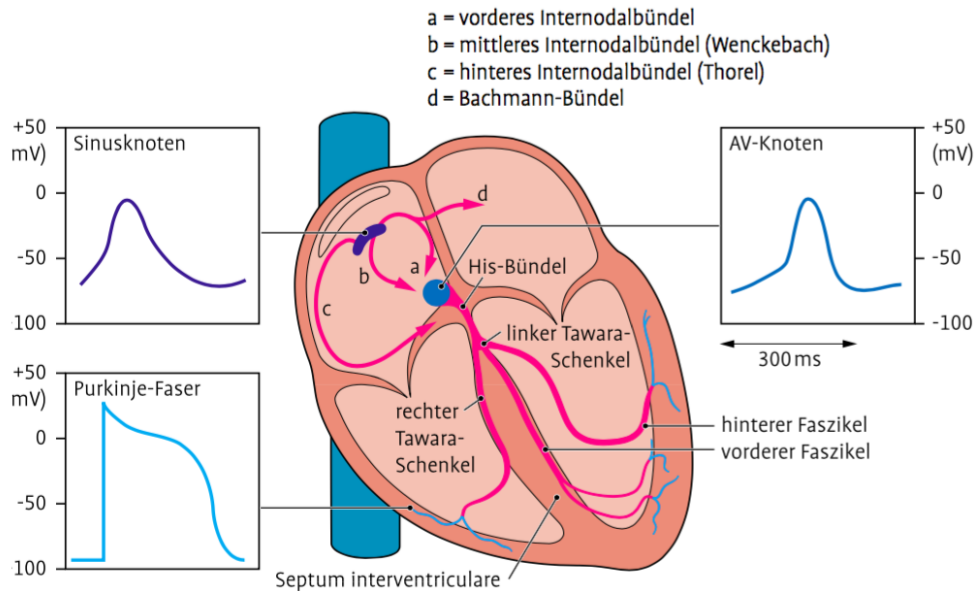


Abbildung 10: *Schema der kardialen Reizleitung* (6)

3.9.1 Sinusknoten

Der Nodus sinuatrialis oder Keith-Flack Knoten befindet sich inferior der Mündung der V. cava superior im Bereich des Sulcus terminalis subepikardial (6,10). Er misst in der Länge 2-3 cm und in der Breite etwa 3 mm (6). In seiner direkten Nachbarschaft finden sich mannigfache sympathische und parasympathische Efferenzen sowie Ganglienzellen (6).

Die Erregungsleitung vom Sinusknoten zum nachgeschalteten AV Knoten erfolgt über drei internodale Bahnen innerhalb des rechten Atriums (6,10):

- vordere internodale Bahn: sie zieht nach lateral, vor dem rechten Herzohr vorbei zum AV Knoten.
- mittlere internodale Bahn: sie kreuzt die Crista terminalis und verläuft anschließend entlang des IAS. (Wenckebach)
- hintere internodale Bahn: sie folgt der Crista terminalis um medial der Mündung der V. cava inferior nach medial zum AV Knoten zu ziehen (Thorel).

Die Ausbreitung der Erregung über die Vorhöfe dauert circa 0,1 Sekunden (6,22). Zur Überleitung vom rechten ins linke Atrium dienen vor allem der Fasciculus interauricularis anterior (Bachmann-Bündel) und der Fasciculus interauricularis posterior (6,10).

3.9.2 AV Knoten

Die Lokalisation des Nodus atrioventricularis befindet sich subendokardial im Koch-Dreieck, zwischen Sinus coronarius und der Trikuspidalklappe innerhalb des IAS (6,10). Die eingehende Erregung der Atrien wird hier mit einer Verzögerung von 90 ms an das HIS Bündel in Richtung Ventrikel weitergeleitet (6,10).

3.9.3 HIS Bündel

Das HIS Bündel, auch Fasciculus atrioventricularis genannt durchbricht als einzige Komponente des Reizleitungssystems das Herzskelett im Trigonum fibrosum dextrum (Koch-Dreieck) (6,10). Zunächst verläuft es rechts der Pars membranacea des IVS nach apikal um sich kurz vor dem Limbus marginalis in einen rechten und linken Tawara-Schenkel aufzuteilen (6,10). Der linke Tawara-Schenkel durchbricht das IVS superior des Limbus marginalis und verläuft im linken Ventrikel, in einen vorderen und hinteren Schenkel (Crus dextrum/ sinistrum fasciculi atrioventricularis) geteilt, in Richtung Herzspitze (6,25). Der rechte Tawara-Schenkel verläuft als rundlicher Strang entlang des IVS nach apikal (6,10). Das Moderatorband führt eine Faszikel des rechten Tawaraschenkel zur lateralen, freien Wand des rechten Ventrikels (6,8).

3.9.4 Purkinje Fasern

Bei den Purkinje-Fasern handelt es sich um die Endstrecke des Erregungsleitungssystem welche sich von den Tawara-Schenkeln ausgehend mit feinsten Verästelungen im Arbeitsmyokard der Ventrikel auffächern (6,10).

3.9.5 Vegetative Stimulation

Die Beeinflussung des autorhythmischen Herzens erfolgt durch sympathische und parasympathische Efferenzen (6,10). Schon im zervikalen Bereich können entsprechende Nervenfasern Verbindungen eingehen und den Plexus cardiacus bilden (6). Die sympathischen Fasern werden aus dem zervikalen Grenzstrang, dem zerviko-

thorakalen Übergang und den Ganglia thoracica 2.- 5. gebildet (6). Parasympathische Fasern entspringen dem N. vagus (6).

Der Ursprung der beteiligten Nerven veranschaulicht die Verlagerung der Herzanlage vom zervikalen in den thorakalen Bereich während der Embryonalperiode (6).

Ihre Bedeutung für die Steuerung und Beeinflussung der Herzarbeit wird im Kapitel 4.5.2 *Vegetative Steuerung* besprochen.

Afferente Nervenfasern finden sich vornehmlich im Endokard, besonders im Mündungsbereich der Vv. cavae, und an den Koronargefäßen (6). Dabei handelt es sich um Schmerz-, Druck- und Dehnungsrezeptoren (6).

4 Physiologie

4.1 Funktion

Die Hauptaufgabe des Herzens besteht darin, einen kontinuierlichen Blutfluss durch Lungen- und Körperkreislauf zu gewährleisten (6,18,19). Darüber hinaus besitzt es auch endokrine Funktionen (6,18,19).

Die Vorhöfe und die Kammern bilden jeweils eine Funktionseinheit welche sich entsprechend des Herzzyklus kontrahieren und entspannen (6,18,19). Diese Periodik hat einen intermittierenden Charakter, die Kontraktion der Vorhofebene fällt in die Ruhephase der Ventrikel und umgekehrt (siehe Kapitel 4.4 *Herzzyklus*) (18,19).

Die Myozyten der Vorhöfe, und des rechten Atriums im Besonderen, sind in der Lage das atriale natriuretische Peptid (ANP) zu sezernieren (6,26). Dabei handelt es sich um ein Peptidhormon aus 28 Aminosäuren, welches die Natriumausscheidung über Hemmung der tubulären Na^+ Rückresorption fördert (6,19). Passiv wird dabei auch die Ausscheidung von H_2O gefördert und damit das zirkulierende Blutvolumen reduziert (negative Rückkopplung) (19,26).

Des Weiteren kommt es durch vermehrte Dehnung des rechten Vorhofs neural vermittelt zu einer reduzierten Ausschüttung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen und dadurch zu einer verstärkten Diurese (Gauer-Henry-Reflex) (6,18). Im Umkehrschluss führt ein vermindertes intravasales Volumen mit verminderter Vorhofdehnung zu einer Steigerung der hypophysären ADH-Sekretion und damit zu einer Wasserretention (18).

4.2 Elektrophysiologische Grundlagen

Die einzelnen Myozyten sind über Gap Junctions miteinander verbunden und bilden so ein funktionelles Synzytium (6,19).

Sobald ein depolarisierender Reiz ausgelöst wird, wird dieser nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip über das gesamte Myokard weiter geleitet (18).

4.2.1 Ruhepotential

Damit eine Zelle eine elektrische Erregung aufnehmen und weiterleiten kann, benötigt sie eine existente Spannung an ihrer Zellmembran, das Ruhepotential (6,19). Dieses Ruhepotential wird ATP-abhängig durch Hilfe der Natrium-Kalium-ATPase gebildet und aufrechterhalten (18). Bei der Natrium-Kalium-ATPase handelt es sich um einen Antiporter, welcher 3 Natriumionen im Austausch gegen 2 Kaliumionen aus der Zelle transportiert (18). Somit erzeugt sie einerseits einen elektrischen Gradienten, da mehr Kationen die Zelle verlassen als in sie hinein transportiert werden, und andererseits einen chemischen Diffusionsgradienten der beteiligten Ionen (18). Im Falle der Herzmuskelzelle liegt das Ruhemembranpotential bei etwa -90 mV (18).

4.2.2 Aktionspotential (AP)

Durch das Eintreffen eines elektrischen Impulses an einer erregbaren Zelle kommt es zu deren Depolarisation, die Membranspannung wird in positive Bereiche gehoben (6,19). Verantwortlich dafür sind spezifische Ionenkanäle, welche innerhalb eines bestimmten elektrischen Spannungsniveaus eine Konformitätsänderung vollziehen und Ionenströme entlang ihres Diffusionsgradienten ermöglichen (6,19). Die Dauer eines Aktionspotentials des Herzmuskels kann zwischen 200 und 400 ms schwanken, damit währt es circa 100 mal länger als das Aktionspotential eines Skelettmuskels (18). Mit der Steigerung der Herzfrequenz nimmt die Dauer der einzelnen Aktionspotentiale ab (18). Während eines solchen Aktionspotentials werden verschiedene Phasen durchlaufen (6,19). Die Ausprägung dieser Phasen unterscheidet sich in den einzelnen Stationen des Reizleitungssystems, so bilden beispielsweise die Zellen der Purkinje-Fasern die längsten Aktionspotentiale (18). Das Aktionspotential gliedert sich in:

Depolarisation: Sobald ein gewisses Schwellenpotential, für den Herzmuskel beträgt es -70 mV, erreicht ist, öffnen sich spannungsabhängige, schnelle Na^+ -Kanäle (18). Es kommt zu einem lawinenartigen Einstrom von Na^+ -Ionen in die Zelle, die Membranspannung steigt auf etwa +40 mV (6,19). Ab einer Membranspannung von -40 mV kommt es zunehmend zu einer Inaktivierung dieser Natriumionenkanäle, was im Verlauf zum Sistieren des Natriumionen-Flusses führt (18). Die Einstromgeschwindigkeit der Na^+ -Ionen entspricht der Anstiegssteilheit (19). Die starke Depolarisation in Bereiche bis +40 mV wird als ‚Over-Shoot‘ bezeichnet (19).

Plateauphase: Zu Beginn der Plateauphase kommt es zu einer kurzzeitigen, marginalen Repolarisation durch einen Kaliumionenausstrom (18). Ab einer Membranspannung von -40 mV öffnen sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle (6,19). Sie sind während der gesamten Plateauphase geöffnet und gewährleisten einen kontinuierlichen, langsamen Einstrom von Ca^{2+} -Ionen (18). Zusätzlich zu diesem externen Einstrom, und durch ihn getriggert, kommt es zur Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (18).

Repolarisation: Die Repolarisationsphase wird mit der erneuten Erhöhung der K^+ -Leitfähigkeit und einer Erniedrigung der Ca^{2+} -Leitfähigkeit der Zellmembran eingeleitet (19). Es kommt zu einem Versiegen des Ca^{2+} -Ionen Einstroms und zu einem raschen Ausstrom an K^+ -Ionen bis das Ruhemembranpotential wieder erreicht ist (19). Nach Beendigung der Plateauphase wird ein Großteil der intrazellulären Calciumkonzentration mithilfe des Proteins SERCA zurück in das sarkoplasmatische Retikulum geschleust (18,19). Ferner werden aktiv durch den Natrium-Calcium-Antiporter im Verhältnis 3:1 Ca^{2+} -Ionen aus der Zelle transportiert (6,19). Des Weiteren können, im Falle einer intrazellulären Calciumüberladung, Mitochondrien durch Aufnahme von Ca^{2+} -Ionen als Puffer fungieren (19).

4.2.3 Refraktärzeit

Die Refraktärphase bezeichnet das Zeitintervall nach der Ausbildung eines Aktionspotentials, in welcher die Zelle nicht erregbar ist (6,19). Es wird eine absolute von einer relativen Refraktärzeit unterschieden (6,19). In der absoluten Refraktärzeit kann unabhängig von der Impulsstärke kein neues Aktionspotential ausgelöst werden (6,19). Begründet liegt dies in der Inaktivierung der schnellen Na^+ -Kanäle bei einer Membranspannung über -40 mV und der damit unmöglichen Depolarisation der Zelle (18). Sie entspricht der Plateauphase des Aktionspotentials (18).

Während der relativen Refraktärzeit im primären Drittel der Repolarisation können Membranspannungen von negativer -40 mV erreicht werden und dadurch ein Na^+ Einstrom mit nachfolgender Depolarisation ausgelöst werden (18). Aktionspotentiale, die dieser Art entstehen haben folgende Charakteristika: langsamer Aufstrich, wenig Amplitude, kurze Dauer (18).

Die Refraktärphase ist ein Schutzmechanismus vor zu rascher Wiedererregung und trägt so zur geordneten Herzaktion bei (6,19). Aufgrund dieses Erregungsschutzes

ist das Herz nicht in der Lage durch Superposition der einzelnen Kontraktionen, auch bei hoher Frequenz, eine Tetanie zu entwickeln (6,19).

Als vulnerable Phase wird das Intervall bezeichnet, in dem das Myokard sich anteilig in der absoluten und anteilig in der relativen Refraktärphase befindet (18). Dieser Status der ‚*inhomogenen Erregbarkeit*‘ kann, sollte eine Depolarisation ausgelöst werden, zur Ausbildung von *Reentry*-Kreisläufen führen (18).

4.2.4 Erregungsausbreitung

Prinzipiell sind alle Myozyten zu einer spontanen Depolarisation fähig (18). Um die koordinierte Erregungsausbreitung und darauf aufbauende Kontraktion des Herzens zu gewährleisten, gibt es so genannte Schrittmacherzentren, welche die elektrische Erregung initiieren (6,18).

Diese Zellen der Erregungsbildung und –Leitung weisen einen vom Arbeitsmyokard abweichenden histologischen Aufbau (siehe Kapitel 3.9 *Erregungsbildung und Erregungsleitung*) sowie die Möglichkeit zur spontanen Depolarisation auf (18). Damit sind sie der Ursprung der Autorhythmie des Herzens (18). Diese Selbst-Depolarisation wird als diastolische Depolarisation bezeichnet (18,19). Im Vergleich zu den Zellen des Arbeitsmyokards weisen diese Schrittmacherzellen kein stabiles Ruhemembranpotential auf (18). Zusätzlich zu diesem resilienten Charakter ist das Ruhepotential proportional positiver, im Sinusknoten beträgt es beispielsweise -60 mV (18). Schnelle Na^+ -Kanäle finden sich dort nicht, an ihrer statt ermöglichen nicht-selektive Kationenkanäle, sogenannte *funny channels*, den Einstrom von Na^+ -Ionen (18).

Die Depolarisation erfolgt über den Einstrom von Ca^{2+} -Ionen, die Repolarisation entsteht analog wie im Arbeitsmyokard über den Ausstrom von K^+ -Ionen (18). Die für den Ausstrom verantwortlichen K^+ -Kanäle werden mit fallenden Membranpotential gehemmt (18). Die Geschwindigkeit der Depolarisation entspricht auch hier der Steilheit des Anstiegs und bestimmt die Eigenfrequenz (18). Je nach Höhe der Eigenfrequenz übernehmen die Autonomiezentren Schrittmacherfunktion (19).

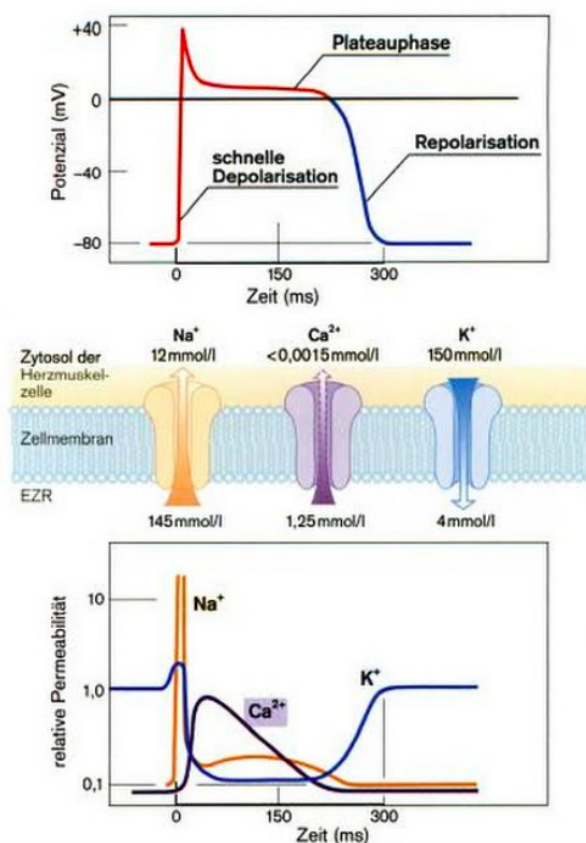


Abbildung 11: Aktionspotential einer kardialen Schrittmacherzelle und Ionenströme während eines Schrittmacherpotentials (19)

Im Kapitel 3.9 *Erregungsbildung und Erregungsleitung* wurden die Anteile des kardialen Erregungssystems bereits ihrer anatomischen Lage und dem histologischen Aufbau nach besprochen. In diesem Abschnitt soll ihre physiologische Bedeutung beleuchtet werden.

Es werden drei potentielle Schrittmacherzentren unterschieden, Sinusknoten, AV Knoten und Purkinje-Fasern (6,18,19). Als primäres Schrittmacherzentrum gilt der Sinusknoten mit einer Eigenfrequenz von 60-80 Schlägen pro Minute (6,18,19). Von dort trifft die, sich fächerförmig über die Atrien ausbreitende, Erregungswelle auf den AV Knoten (6,18,19). Dieser fungiert mit einer Eigenfrequenz von 45- 60 bpm als sekundäres Schrittmacherzentrum (6,18,19). Schlussendlich können die Purkinje-Fasern im Falle einer elektrischen Entkopplung zwischen Ventrikel und Vorhofebene einen bradykarden Kammerersatzrhythmus mit einer Frequenz von 25-40 bpm vorgeben (6,18,19).

Ihren niedrigsten Wert hat die Erregungsleitungsgeschwindigkeit im AV Knoten (6,18,19,21). Die Erregung wird dort mit einer Verzögerung von 90 ms über das

HIS Bündel an die Ventrikel weitergeleitet (18,26). Diese Latenz hat zweierlei physiologische Bedeutungen, einerseits fungiert sie als Frequenzsieb, welches hochfrequente Vorhoferregungen, wie ein Vorhofflimmern (VHF) nicht auf den Ventrikel überträgt (6,18). Andererseits wird so ein ausreichend langes Zeitintervall für die diastolische Füllung der Ventrikel geschaffen (6,19).

Die Ausbreitung der Erregungswelle verläuft von den subendokardial gelegenen Fasern des Reizleitungssystems nach subepikardial (18). Die Repolarisation erfolgt gegenläufig (18).

4.3 Elektromechanische Kopplung

Die Koppelung zwischen Depolarisation der Herzmuskelzelle und ihrer Kontraktion erfolgt über das in der Plateauphase intrazellulär stark ansteigende Calcium (6,19). Der systolische Calciumgehalt der Herzmuskelzelle liegt mit 10^{-5} mol/l um das etwa 15-fache über dem diastolischen Wert von 10^{-7} mol/l (6,19).

Über Bindung der Ca^{2+} -Ionen an Troponin C wird der kontraktile Apparat der Zelle aktiviert (6,19). Demnach ist die intrazelluläre Calciumkonzentration proportional der Kontraktilität der Herzmuskelzelle im Einzelnen und der Schlagkraft des Herzen im Gesamten (19). Durch diese elektrochemische Kopplung ist die Kontraktion des Kardiomyozyten an die Dauer des Aktionspotentials geknüpft (19). Repolarisation und diastolische isovolumetrische Erschlaffungsphase entsprechen sich zeitlich (19).

4.4 Herzzyklus

Der Herzzyklus gliedert sich in Systole und Diastole (18,19). Die Systole entspricht der Kontraktion der Ventrikel mit Auswurf eines Anteils des Ventrikelvolumens (Schlagvolumen) in die nachgeschalteten Gefäße (18,19). Zur Systole werden Anspannungs- und Austreibungsphase gezählt (18,19). Die Diastole dagegen umfasst den Zeitraum der Entspannung des Myokards und der Füllung der Ventrikel (18,19). Die Abgrenzung der einzelnen Herzphasen erfolgt anhand der Öffnung beziehungsweise dem Schluss der einzelnen Herzklappen (18,19). Dies erfolgt rein passiv durch

Änderung der Druckgradienten, so sind während der gesamten Systole die AV Klappen geschlossen und während der Diastole die Semilunarklappen (18).

Unter Ruhebedingungen liegt das Verhältnis zwischen Systole und Diastole bei circa 1:2 (18,19), bei Erhöhung der Herzfrequenz wird dieses Verhältnis zugunsten der Systole bis maximal zur Umkehr auf 3:1 verschoben (19). Die Dauer der Systole bleibt bei Änderungen der Herzfrequenz weites gehend konstant (19).

Tabelle 3: *Systolische und diastolische Drücke in den Herzhöhlen und den herznahen Gefäßen (in mmHg) (19,27)*

	rechter Vorhof	rechter Ventrikel	Truncus pulmonalis	linker Vorhof	linker Ventrikel	Aorta
systolisch	5	15- 30	25	10	90- 140	125
diastolisch	2	0- 8 (entspricht ZVD)	12	4	4- 12 (entspricht Wedge-Druck)	70

ZVD= zentralvenöser Druck

4.4.1 Systole

Die Systole gliedert sich in Anspannungs- und Austreibungsphase (6,18,19).

Anspannungsphase: Sie markiert den Beginn der Systole (6,19). Durch isovolumetrische Kontraktion steigt der intraventrikuläre Druck steil an und die AV Klappen schließen sich passiv (6,19). Da der rechte Ventrikel den im Vergleich geringeren Widerstand des Lungengefäßbettes rascher überwindet weist er eine kürzere Anspannungsphase auf (8).

Austreibungsphase: Bei Überschreiten des Drucks in der Aorta, respektive im Truncus pulmonalis, öffnen sich passiv die Semilunarklappen (6,19). Durch einen weiteren intraventrikulären Druckanstieg wird ein Schlagvolumen, im Normalfall 70- 80 ml, aus dem Ventrikel ausgeworfen (6,19). Da sich dabei intramural sowohl die Spannung als auch die Sarkomerlänge verändern, wird von einer auxotonen Kontraktion gesprochen (19).

Die Ejektionsfraktion bezeichnet den Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen, ventrikulären Volumen, es beträgt physiologisch > 50% (18)(19). Da der rech-

te und der linke Ventrikel zueinander in Serie geschaltet sind, fördern sie das selbe Schlagvolumen (8,16,18,19).

4.4.2 Diastole

Die Diastole gliedert sich in Entspannungs- und Füllungsphase (6,18,19).

Entspannungsphase: Nach erfolgter Kontraktion kommt es durch Abnahme der intrazellulären Calciumkonzentration zur Erschlaffung des Myokards, die intraventrikuläre Druckkurve fällt ab (6,19). Sobald der intraventrikuläre Druck unter das Druckniveau von Aorta oder Truncus pulmonalis fällt schließen die Semilunarklappen (6,19).

Füllungsphase: Durch einen weiteren intraventrikulären Druckabfall öffnen sich die AV Klappen (6,19). Es kommt zum passiven Bluteinstrom in den Ventrikel entlang des Druckgefälles, zunächst zügig dann etwas verlangsamt (18). Gegen Ende der diastolischen Füllungsphase wird durch die Kontraktion der Vorhöfe die Ventrikelfüllung komplettiert (18).

Der passive, schnelle Bluteinstrom zu Beginn der Diastole entspricht in Ruhe circa 80% der Ventrikelfüllung (18). Daher ist eine Verkürzung der Diastole bei steigender Herzfrequenz ohne Beeinträchtigung der ventrikulären Füllung möglich (18,19). Zusätzlich kann der Anteil des durch Kontraktion der Vorhöfe aktiv in den Ventrikel gepumpten Blutes von 20% auf bis zu 40% der Ventrikelfüllung bei Steigerung der Herzfrequenz erhöht werden (18). Bei einem Frequenzanstieg über 200 bpm kommt es zu einer derartigen Verkürzung der Füllungsphase, dass der Ventrikel nur ungenügend gefüllt werden kann und das HMV abnimmt (19)

4.4.3 Ventilebenenmechanismus

Durch den Verlauf der Muskelfasern innerhalb des Myokards und die Verankerung des Herzens innerhalb des Herzbeutels im mittleren Mediastinum, kommt es während der Kontraktion zu einer Verkürzung des Herzens und einer Verschiebung der Ventilebene nach kaudal (6,19). Dabei werden die Vorhöfe gedehnt und ein Sog auf die inserierenden, venösen Gefäße ausgeübt, woraufhin die Atrien passiv gefüllt werden (6,19). Bei Erschlaffung des Kammermyokards wird die Verkürzung entlang der Längsachse des Herzens wieder aufgehoben, die Ventrikel ‚stülpen‘ (6)(18) sich über die Atrien und erleichtern so den passiven Blutstrom in der Diastole (6,19).

4.4.4 Kontraktionsformen

Die Kontraktionsmuster der einzelnen Bereiche des Herzens folgen der dreidimensionalen, anatomischen Anordnung ihrer Muskelfasern (siehe Kapitel 3.2.2 *Myokard*) (8).

Im Falle des linken Ventrikels, mit seiner stark ausgeprägten zirkulären Muskelfaserschicht erfolgt die größte Verkürzung transversal (16). Während der Kontraktion kommt es zu einer leichten Verdrehung der apikalen und basalen Anteile des linken Ventrikels zueinander (8). Gemeinsam mit der radialen Kontraktion des rechten Ventrikels, und damit Reduktion des Kammerdurchmessers durch Annäherung der freien Ventrikelwand an den inferioseptalen Bereich, kommt es zu einem sogenannten *'tightening belt mechanism'* (8).

Die Kontraktion der einzelnen anatomischen Bereiche des rechten Ventrikels erfolgen zeitlich leicht versetzt (8,15,16,21). Zwischen der Kontraktion des Einflusstraktes und des RVOT liegen 25-50 ms, daraus ergibt sich ein annähernd peristaltisches Kontraktionsmuster (8,15,21,28). Die Kontraktion des RVOT hat zusätzlich eine längere Dauer als die des Einflusstraktes (16,21). Aufgrund des zueinander orthogonalen Verlaufs der Muskelfasern in RVOT und dem restlichen rechten Ventrikel (siehe 3.2.2 *Myokard*) zeigt auch die Kontraktion dieser Bereiche ein annähernd rechtwinkliges Muster; die vorwiegende longitudinale Kontraktion des RVIT und apikalen Segments zur vorwiegend radialen Kontraktion des RVOT (16,27,28). Aufgrund der schwächer ausgeprägten radialen Muskelfasern übersteigt die longitudinale Kontraktion des rechten Ventrikels die transversale (21,27).

4.4.5 Herztöne

Die besprochenen mechanischen Abläufe während des Herzzyklus sind über der Thoraxwand als 1. und 2. Herzton auskultierbar (6,19). Der 1. Herzton, oder Muskelanspannungston entsteht durch die Kontraktion der Ventrikel und hat einen dumpfen Klangcharakter (6,19). Der helle 2. Herzton, auch Klappenschlusston genannt, kennzeichnet das Ende der Austreibungsphase durch den Schluss der Taschenklappen (6,19).

Jeder andere auskultierbare Laut wird als Herzgeräusch mit pathologischem Ursprung gewertet (6,19). Je nach Zeitpunkt des Auftretens im Herzzyklus und Punctum maximum können Rückschlüsse auf Lokalisation und Art des Vitiums (Stenose, Insuffizienz) gezogen werden (6,19).

4.5 Regulation der Herzarbeit

Die Herzarbeit entspricht der Druck-Volumen-Arbeit, welche zur Bewegung des Blutvolumens gegen einen Strömungswiderstand geleistet wird (18). Auch die Beschleunigung des Blutvolumens während der Austreibungsphase ist Bestandteil der Herzarbeit, beträgt beim Herzgesunden allerdings nur 1% dieser (18).

Zur Veranschaulichung der Herzarbeit und ihrer Beeinflussbarkeit durch verschiedene Faktoren werden beispielhaft für den linken Ventrikel sogenannte Druck-Volumen-Diagramme verwendet (siehe Abbildung 12) (18,19).

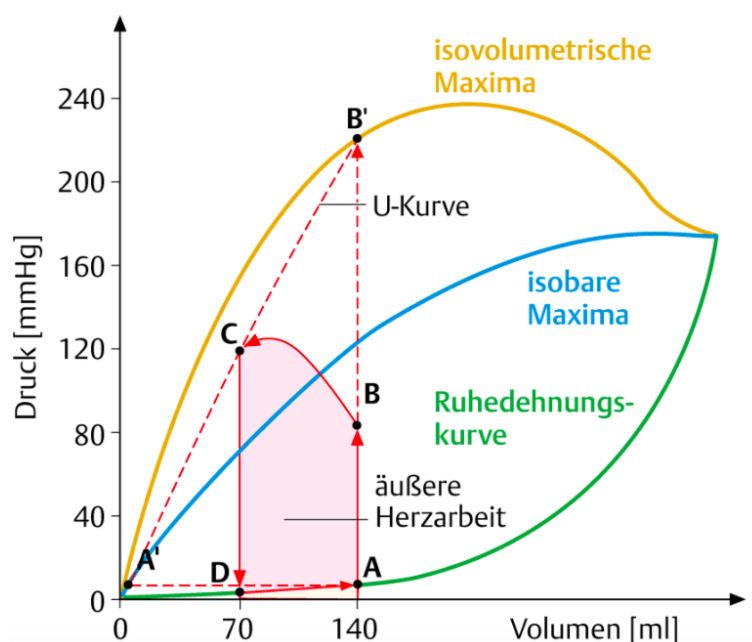


Abbildung 12: Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels (29)

A = enddiastolischer Füllungsdruck; AB = isovolumetrische Kontraktion; B = diastolischer Aortendruck (Öffnung Aortenklappe); BC = auxotone Austreibungsphase; C = systolischer Aortendruck (Schluss Aortenklappe); CD = isovolumetrische Entspannungsphase; D = Öffnung Mitralklappe, Ende isovolumetrische Entspannungsphase; DA = Füllungsphase

Die Messungen zur Ermittlung der einzelnen Kurven erfolgt am isolierten Herzmuskel, die einzelnen Maxima sind in-vivo nicht erreichbar (18). Dennoch können diese Druck-Volumen-Diagramme zum Verständnis der physiologischen Abläufe am schlagenden Herzen herangezogen werden (18).

Die Kurve der isobaren Maxima bezeichnet die maximale Kraftentfaltung, welche am Herzen einer maximalen Druckentwicklung entspricht (18). Die isovolumetrischen Maxima geben die maximal pumpbaren Volumina an (18). Beide sind von der Ruhedehnungskurve abhängig (18). Durch das Füllungsvolumen des Ventrikels wird

passiv der Überlappungsgrad der Aktin- und Myosinfilamente beeinflusst und durch die Ruhedehnungskurve abgebildet (18,19). Die Kontraktilität der Filamente ist von einem bestimmten Winkel des Myosinköpfchens zum Aktinfilament abhängig, die dafür optimale Konfiguration ist während einer mittleren Ventrikelfüllung gegeben (6,19).

Die tatsächlich geleistete Herzarbeit der Druck- und Volumenänderung während der Kontraktion wird durch die Kurve der Unterstützungsmaxima (U-Kurve) abgebildet (18). Jeder Punkt auf der Ruhedehnungskurve zu Beginn der Systole (Punkt A) besitzt eine eigene, spezifische U-Kurve (18).

4.5.1 Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus bezeichnet die automatische Anpassung der Herzarbeit an Änderungen von Preload und Afterload ohne den Einfluss des vegetativen Nervensystems (6,8,19).

Der Preload (Vorlast) entspricht der enddiastolischen Ventrikelfüllung (18). Der Afterload (Nachlast) bezeichnet den diastolischen intravasalen Druck des nachgeschalteten Gefäßes, welcher in der Austreibungsphase vom Ventrikelmyokard überwunden werden muss (18).

Wie bereits erwähnt ist die potentielle Kontraktilität des Myokards von dessen Vordehnung abhängig (6,19). Zusätzlich wird die Empfindlichkeit des kontraktilen Apparats gegenüber Calciumionen mit zunehmender Vordehnung gesteigert (6,19).

Im Falle einer Vorlasterhöhung führt dies, über eine gesteigerte Vordehnung, zu einer Erhöhung des Schlagvolumens (6,8,15,19).

Bei einer Erhöhung des Afterloads kommt es zunächst zu einer Abnahme des Schlagvolumens entgegen dem erhöhten Widerstand (6,19). Dadurch wird das im Ventrikel verbleibende Restvolumen erhöht, dank dem unveränderten atrialen Zufluss steigt somit in Summe das enddiastolische Volumen an (6,19). Analog dazu nehmen Vordehnung und Kontraktilität des Myokards zu, so kann im folgenden Herzzyklus das ursprüngliche Schlagvolumen gegen den erhöhten Widerstand ausgeworfen werden (6,8,15,19).

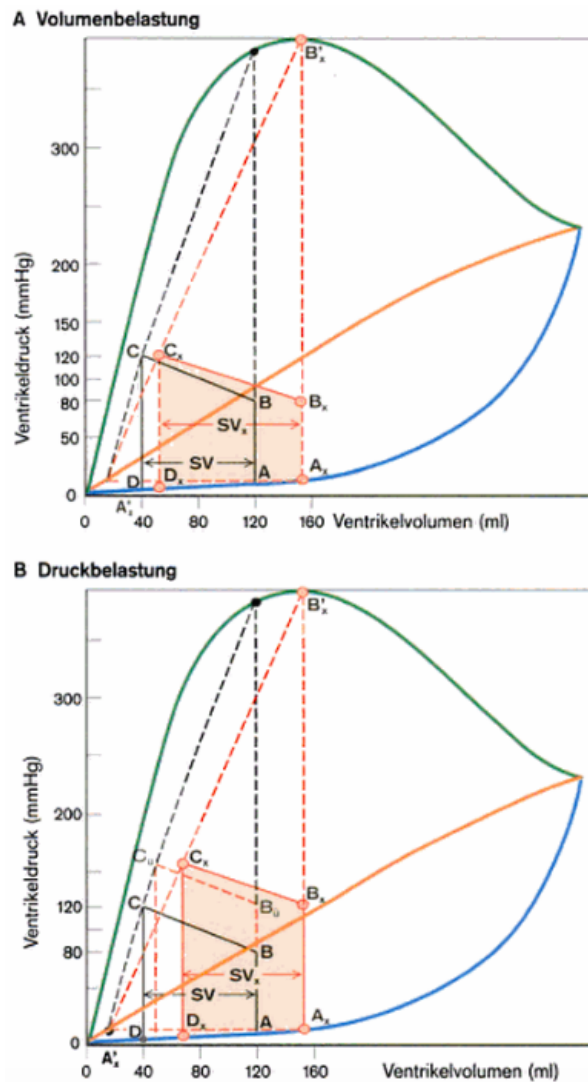


Abbildung 13: *Druck-Volumen-Diagramm bei akuter Volumenbelastung und bei akuter Druckbelastung* (19)

A = enddiastolischer Füllungsdruck; AB = isovolumetrische Kontraktion; B = diastolischer Aortendruck (Öffnung Aortenklappe); BC = auxotone Austreibungsphase; C = systolischer Aortendruck (Schluss Aortenklappe); CD = isovolumetrische Entspannungsphase; D = Öffnung Mitralklappe, Ende isovolumetrische Entspannungsphase; DA = Füllungsphase; SV = Schlagvolumen

Dank des Frank-Starling-Mechanismus ist eine Steigerung des Herzminutenvolumens auf bis zu 10 l/min möglich, das entspricht dem Doppelten der physiologischen Förderleistung des Herzens unter Ruhebedingungen (19). Des Weiteren ist er ein Instrument der ‚*Ventricular Interdependence*‘ und hilft bei der Feinabstimmung der beiden Ventrikel (16,18,19). Die Wirksamkeit des Frank-Starling-Mechanismus ist unabhängig von der Herzfrequenz (18).

4.5.2 Vegetative Steuerung

Wie in Kapitel 3.9.5 *Vegetative Stimulation* bereits erwähnt hat das vegetative Nervensystem mit seinen zwei Komponenten Einfluss auf die Herzarbeit (6,18,19).

Sympathikus und Parasympathikus wirken gegenläufigen auf die AV-Überleitungsgeschwindigkeit (Dromotropie), die Kontraktionskraft (Inotropie) und die Herzfrequenz (Chronotropie) (6). Der Sympathikus beeinflusst zusätzlich auch die Relaxationsgeschwindigkeit der Herzmuskulatur (Lusitropie) (18,19).

Tabelle 4: *Vegetative Beeinflussung des Herzens* (6,19)

Sympathikus	Parasympathikus
<ul style="list-style-type: none"> - positiv inotrop (auf Vorhof- und Kammerniveau) - positiv dromotrop - positiv chronotrop - positiv lusitrop 	<ul style="list-style-type: none"> - negativ inotrop (nur im Bereich der Vorhöfe) - negativ dromotrop - negativ chronotrop (besonders durch den linken N. vagus vermittelt)

Die Erhöhung der Herzarbeit durch den Sympathikus beruht größtenteils auf einer Erhöhung der membranösen Leitfähigkeit der Kardiomyozyten für Ca^{2+} -Ionen.

In den Schrittmacherzentren des Herzens wird so die diastolische Depolarisation durch eine verstärkte Anstiegssteilheit beschleunigt (6,19). Dies hat im Sinusknoten eine Erhöhung der Herzfrequenz (positiv inotrop) und im AV Knoten eine beschleunigte Überleitungsgeschwindigkeit (positiv dromotrop) zur Folge (6,19). Da von dieser Beeinflussung die Zellen des Arbeitsmyokards nicht ausgenommen werden, wird durch den Sympathikuseinfluss am Herzen das Auftreten von ektopten Erregungszentren im Myokard begünstigt (18).

Die sympathische Steigerung der Inotropie basiert ebenfalls auf der erhöhten Ca^{2+} -Leitfähigkeit der Kardiomyozyten (18). Dadurch kommt es zur schnelleren und stärkeren intrazellulären Anreicherung von Ca^{2+} -Ionen, was zu einer verstärkten elektromechanischen Kopplung über Troponin C führt (18). Diese Kontraktilitätssteigerung ist unabhängig von der Vordehnung des Ventrikels und kann zu einer Steigerung des HMV auf bis zu 25- 30 l/min führen (18,19).

Die Steigerung der Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards (Lusitropie) hat eine gesteigerte Aufnahme der Ca^{2+} -Ionen in das sarkoplasmatische Retikulum zur Ursache (18,19).

Die sympathische Steigerung des Herzminutenvolumens erfolgt schneller und stärker als die durch den Frank-Starling-Mechanismus (6,19). Die sympathische Steigerung der Herzarbeit bedingt einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf, führt aber auch zur einer Dilatation der Koronarien, um die benötigten Substrate zuzuführen (18).

Außer dem aus dem Plexus cardiacus freigesetztem Noradrenalin ist am Herzen auch über das Blut befördertes Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark wirksam (18).

Als Hauptvertreter des parasympathischen Nervensystems erreicht der N. vagus das Herz (6,18,19). Durch seinen Einfluss kommt es zu einer erhöhten Membranleitfähigkeit der Kardiomyozyten für Kaliumionen (18,19). Die dadurch entstehende Hyperpolarisation der Zellen erschwert das Erreichen des Schwellenpotentials und damit das Auslösen eines Aktionspotentials (18,19). Im Bereich des Sinusknotens wirkt der

N. vagus frequenzmindernd (negativ chronotrop) und setzt im AV Knoten die Überleitungsgeschwindigkeit weiter herab (negativ dromotrop) (18,19). Sollte es zu einer starken parasympathischen Reizung des AV Knotens kommen, kann dies im Extremfall eine komplette Unterbindung der Reizübertragung zur Folge haben (AV Block 3. Grades) (18,19).

Tabelle 5: *Einflussfaktoren auf das HZV* (16,18,19,27)

Einflussfaktoren und Regularien des HZV

- Preload
- Afterload
- Herzfrequenz
- Inotropie (Frank-Starling-Mechanismus; Sympathikus)
- Ventricular Interdependence

Atemabhängig kann bei jungen und vagotonen Individuen das Phänomen der ‚*respiratorischen Sinusarrhythmie*‘ beobachtet werden (18). Durch den intrathorakalen Druckabfall während der Inspiration, kommt es zum vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen, welches auf den vermehrten Preload mit einer Anhebung der Herzfrequenz reagiert (18).

4.5.3 *Ventricular Interdependence*

Das Konzept der ‚*Ventricular Interdependence*‘ besagt, dass beide Herzkammern durch direkte mechanische Kopplung (siehe Kapitel 3.2.2 *Myokard*) einander direkt in Bezug auf Form, Größe, Compliance und Funktion beeinflussen (7,16,27). So führt beispielsweise eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels über erhöhte perikardiale Drücke und eine behinderte diastolische Füllung des linken Ventrikels zur Verminderung des HZV (8).

4.6 Versorgung

Die ausreichende Versorgung der Herzmuskelzelle mit Sauerstoff und Substraten, wie auch der Abtransport anfallender Stoffwechselmetabolite, sind die Grundpfeiler einer suffizienten Pumpfunktion des Herzens (6,18).

4.6.1 Substrate

Die Kontraktion der Herzmuskelzelle ist ein ATP-abhängiger Prozess (19). Da der intrazelluläre ATP-Vorrat stark begrenzt ist (4-5 $\mu\text{mol/g}$ Gewebe), wird der Bedarf des Kardiomyozyten über die Resynthese aus ADP gedeckt (19). Ort der ATP-Synthese sind die Mitochondrien, im Myokard beträgt ihr Volumenanteil 36% der Zelle (19). Das Herz kann eine Reihe Substrate zur Energiegewinnung verstoffwechseln, überwiegend dienen Fettsäuren (50-60%) als Energielieferant, wobei auch Glukose (30%) und Lactat (20%) genutzt werden können (18,19). Über eine unterschiedliche Anzahl an Stoffwechsel-Zwischenschritten werden alle genannten Substrate über Acetyl-Coenzym A in den Citratzyklus eingespeist (19).

4.6.2 Sauerstoffextraktion

Die O_2 -Extraktionsrate des Herzens ist in Ruhebedingungen mit 70% bereits ausgesprochen hoch und beträgt circa 10-11 ml O_2 / min pro 100 g Gewebe (18,19). Bei körperlicher Belastung kann der Sauerstoffbedarf des Herzens um das 4-5 fache steigen (18,19). Da die Sauerstoffextraktion schon in Ruhe nahezu vollständig ausgeschöpft ist, wird der Mehrbedarf des Herzens über eine gesteigerte Koronarperfusion gedeckt (18,19). Die Vasodilatation der Koronarien kann metabolisch, physika-

lich, endothelial sowie neurohumeral über den Sympathikus beeinflusst werden (siehe Tabelle 6) (18,19).

Tabelle 6: *Steuerungsfaktoren der koronaren Vasodilatation* (18,19)

metabolisch	neurohumeral	physikalisch	endothelial
<ul style="list-style-type: none"> - Protonen/ Azidose (H⁺) - freie Kaliumionen (K⁺) - Kohlenstoffmonooxid (CO) - Stickstoffmonooxid (NO) 	<ul style="list-style-type: none"> - β_2-Adrenorezeptoren: Freisetzung Adenosin - geringgradige Vasokonstriktion über α_1-Adrenorezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> - Perfusionsdruck - intramuraler Druck 	<ul style="list-style-type: none"> - Relaxation glatter Muskelzellen durch cGMP - Prostaglandin PGI₂ - Adenosin - Stickstoffmonooxid (NO)

cGMP= cyclisches Guanosinmonophosphat

4.6.3 Koronardurchblutung

In Ruhebedingungen beträgt die durchschnittliche Koronardurchblutung 70-80 ml/ min pro 100 g Gewebe (19). Die Perfusion der Koronargefäße ist abhängig vom Blutdruck in der Aortenwurzel sowie von dem Herzphasen-abhängigen transmuralen Druck (18,19). Während der Systole kann der transmurale Druck den der Koronarperfusion übersteigen, was zum Kollaps der arteriellen und zum regelrechten Auspressen der venösen Gefäße führt (18,19). Besonders ausgeprägt findet sich dieses Phänomen in den subendokardialen Schichten des linken Ventrikels, da sie der größten Druckentwicklung im Verlauf der Systole ausgesetzt sind (18,19). Demnach ist die Sauerstoffversorgung dieser Areale schon unter physiologischen Bedingungen am mangelhaftesten, woraus sich die Tatsache ergibt, dass bei pathologisch herabgesetzter Koronardurchblutung es primär zum Auftreten von linksventrikulären Innenwandschädigungen kommt (18,19). Aufgrund der deutlich geringeren Kraftentwicklung des rechten Ventrikels wird auch während der Systole ein geringerer transmuraler Druck generiert, was einen nahezu kontinuierlichen Blutfluss in diesem Bereich erlaubt (18,19).

Undifferenziert gesehen lässt sich sagen, dass die Perfusion der Koronarien aufgrund der wechselnden Beschränkung durch den transmuralen Druck wie auch durch die Pulswelle ein phasisches Muster beschreibt (6,18,19).

4.7 physiologische Besonderheiten des rechten Ventrikels

Aufgrund der geringeren vaskulären Widerstände im anschließenden Lungengefäßbett besitzt der rechte Ventrikel wie bereits erwähnt eine dünnere Myokardschicht und daraus folgend eine geringere Compliance (7,16,18,19,21,27). Er muss einen weitaus geringeren Druckgradienten gegen den niedrigen pulmonalen Widerstand (siehe Tabelle 3) generieren wodurch er einen geringeren Sauerstoffbedarf aufweist (16,18,19,21,27). Zusätzlich besteht ein annähernd konstante Koronarperfusion (siehe Kapitel 4.6.3 *Koronardurchblutung*) (18,19). Diese Punkte begründen, unter anderem, die relative Ischämietoleranz des rechten Ventrikels (16,27).

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass Einflusstrakt und Infundibulum des rechten Ventrikels auf vegetative Stimulation unterschiedlich reagieren (17). Die positiv inotrope Wirkung des Sympathikus ist im RVOT deutlich stärker ausgeprägt (17), außerdem kann es bei starker sympathischer Reizung zur Umkehr der physiologischen Erregungshierarchie zwischen Einfluss- und Ausflusstrakt kommen (7).

Die vagale Stimulation des rechten Ventrikels führt zu einer Verlängerung der Kontraktionslatenz zwischen Einfluss- und Ausflusstrakt (siehe Kapitel 4.4.4 *Kontraktionsformen*) (17).

5 kongenitale Herzfehler – CHD

Bei den Erkrankungen der kongenitalen Herzfehler (CHD) handelt es sich um eine überaus heterogene Gruppe an Vitien, welche alle ihren Ursprung in der embryonalen Entwicklungsperiode nehmen (30).

Sie werden ihrer Lokalisation entsprechend eingeteilt (1,10,30). Des Weiteren kann eine analoge klinische Einteilung in *mild*, *moderat* und *komplex* aufgrund des Schweregrades (körperliche Beeinträchtigung, Zyanose, Lebenserwartung/ Mortalität) und der Notwendigkeit der Behandlung durch spezialisierte niedergelassene KardiologInnen oder Zentren getroffen werden (30). Alle zyanotischen Vitien, mit Ausnahme der kardiochirurgisch korrigierten totalen Lungenvenenfehlmündung, fallen in die Gruppe der komplexen CHDs (30).

5.1 Atriumseptumdefekt – ASD

Auch die Klasse der Atriumseptumdefekte (ASD) bilden eine inhomogene Gruppe. Aufgrund der häufig vergesellschafteten, oft erst im späteren Leben auftretenden Rhythmusstörungen (1), werden sie zur Klasse der *moderaten* Vitien gezählt (30). Der Anteil der ASDs an der Gesamtheit der kongenitalen Herzfehler beträgt 6-10% und weist eine Inzidenz von 1 : 1 500 Geburten auf (10,31). Dank der sich beständig weiter entwickelnden diagnostischen Möglichkeiten stieg ihre Inzidenz (30). Dabei liegt der prozentuale Anteil der Vorhofseptumdefekte, in Bezug auf hämodynamisch relevante Vitien, bei 30- 40% (10). Das persistierende Foramen Ovale (PFO) weist mit 20- 25% eine höhere Prävalenz auf als der ASD, zählt aber als eigenständige Entität (10).

Insgesamt werden die folgenden Vitien zu den Atrium- Septum Defekten zusammengefasst, ihre Zuteilung erfolgt anhand ihrer Lokalisation innerhalb des interatrialen Septums, wobei Mortalität und Therapieoptionen voneinander abweichen können (1).

Ostium primum Defekt:

Im kaudalen Bereich, nahe des Crux cordis, ist das interatriale Septum mangelhaft gebildet (1). Eine Assoziation mit Veränderungen der Segelklappen sowie deren Insuffizienzen als auch die Erweiterung in einen Ventrikelseptumdefekt sind möglich (1,10). Ein interventioneller Verschluss durch ein Katheter-gestütztes System ist aufgrund des ungenügenden Randsaums, vor allem im anterioren Bereich, nicht möglich (10). Der Name des partiellen AV Kanal Defekt (AVSD) wird synonym verwendet (1).

Ostium Secundum Defekt - ASD II:

Der Defekt befindet sich im Bereich der Fossa ovalis (1,4,31–33). Mit 80% ist er der am häufigsten vorkommende ASD (1).

Im nachfolgenden Abschnitt (siehe Kapitel 5.2 *Ostium secundum Defekt – ASD II*) wird dieses Vitium ausführlich besprochen.

Sinus venosus Defekt:

Dieser Defekt ist streng genommen kein ASD, da er die Mündungen der Vena cava und nicht das interatriale Septum selbst betrifft (10). Für sich wird dieses Vitium, je nachdem, ob das Ostium der oberen oder unteren Hohlvene betroffen ist, als *superior sinus venosus defect* oder *inferior sinus venosus defect* bezeichnet (1). Beim *superior sinus venosus defect* findet sich häufig assoziiert eine partielle oder totale Lungenvenenfehlmündungen (1). Meist tritt ein großes Shuntvolumen auf (10).

Sinus coronarius Defekt:

in diesem Fall spricht wird auch von einem „*unroofed coronary sinus*“ gesprochen, welcher eine direkte Drainage des linken Atriums über den Sinus coronarius in das rechte Atrium ermöglicht (10).

Common atrium:

Bleibt die Anlage des interatrialen Septums vollständig aus wird von einem *Common atrium* oder einem *Cor trioculare biventriculare* gesprochen (4,10,30). Diese Anomalie ist häufig mit einer Heterotaxie und anderen Herzfehlbildungen assoziiert (4,10,30).

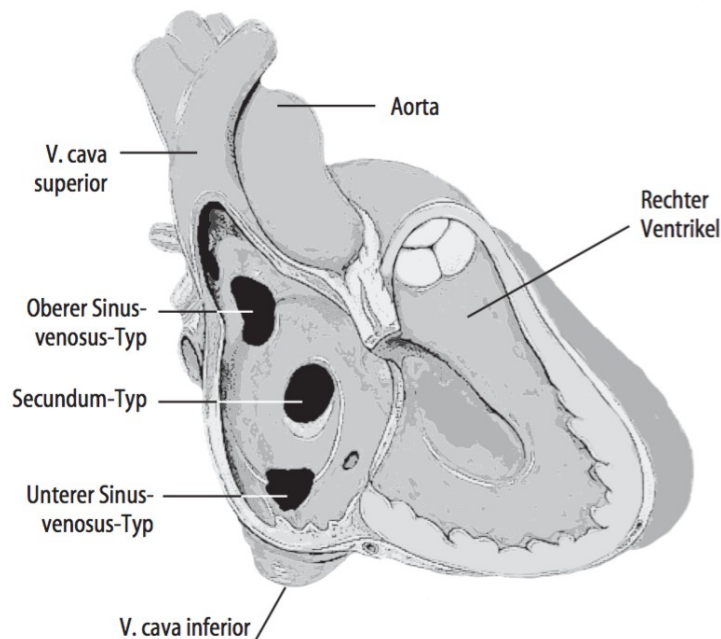


Abbildung 14: Lokalisationen der verschiedenen Atriumseptumdefekte (33)

5.2 Ostium secundum Defekt – ASD II

5.2.1 Entstehung eines ASD II

Der Atriumseptumdefekt vom Secundum- Typ (ASD II) ist mit 80% der häufigste der Vorhofseptumdefekte, wobei diese mit einer Inzidenz von 1:1500 ein häufiges kongenitales Vitium darstellen (1,10). Das weibliche Geschlecht dominiert mit einer Verteilung von circa 3:1 (6).

Beim ASD II handelt es sich um eine unphysiologische Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen im Bereich der Fossa ovalis (1,4,31–33). Ursächlich ist in den meisten Fällen ein unzureichend ausgeprägtes Septum primum, aufgrund einer gesteigerten Perforation desselbigen oder seltener auch durch eine gesteigerte Apoptose des Septum secundum beziehungsweise dessen fehlender Ausbildung (4,10). In Kombination mit einer nicht stattgefundenen Einfaltung des Atriumdaches und damit einem nicht vorhandenen Septum secundum (9), besteht die Möglichkeit des Auftretens einer Transposition der großen Gefäße (TGA) (10).

Bei den meisten Individuen verwächst dieser Defekt auf Vorhofebene im Verlauf der ersten Lebensjahre (6,30). Eine einfache Sondierbarkeit ohne nachweisbares oder hämodynamisch relevantes Shuntvolumen, besitzt keinen Krankheitswert (6). Tat-

sächlich werden Defekte kleiner als 3 mm, welche sich zudem innerhalb der ersten 18 Lebensmonate spontan verschließen, als PFO gewertet (34).

Nach McMahon et al. erfolgt die Größeneinteilung des ASD II wie folgt (34):

-small/ klein: $> 3 \text{ mm} - < 6 \text{ mm}$

-moderat: $\geq 6 \text{ mm} - < 12 \text{ mm}$

-large/ groß: $\geq 12 \text{ mm}$

Wobei zu bedenken ist, dass der Durchmesser eines solchen Defektes jeweils im Bezug zur momentanen Herzaktion und dem fließenden Blutvolumen zu beurteilen ist (10,34). Der Durchmesser ist dynamischen Schwankungen unterlegen und besitzt seine größte Dimension während der Diastole (20,34). Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Zu- aber auch Abnahme der Defektgröße im Krankheitsverlauf(10,34). Es besteht eine Korrelation zwischen der ASD Größe bei Diagnosestellung und der Größenzunahme im Verlauf, sie steht mit dem über dem Defekt fließenden Volumen in Zusammenhang (34). Diese Tatsache macht eine regelmäßige Reevaluierung, auch kleiner Defekte notwendig um nicht den bestmöglichen Zeitpunkt zur möglichen interventionellen Therapie zu verpassen (10,34).

Die Form eines ASD II kann rund bis oval sein (10). Das simultane Vorkommen mehrerer kleiner oder fenestrierter Defekte ist möglich (10), hierbei finden sich strangartige Residuen des Septum primum die zu dieser Unterteilung führen (10).

Die Begrenzung des Defektes wird durch mehrere anatomische Strukturen geformt. Im superioren und posterioren Anteil ist dies das Septum secundum, im anterioren Bereich das AV Kanal-Septum und inferior das Septum primum sowie die Valvula venae cavae inferioris (10). Gemeinsam bilden sie den Randsaum des Vorhofseptumdefektes, welcher in 6 Bereiche unterteilt und nach der jeweils benachbarten Struktur benannt wird (10). Daraus ergeben sich: *Aortic rim* (superior/ anterior), *AV valve rim* (inferior/anterior), *SVC rim* (superior/posterior), *IVC rim* (inferior/ posterior), *Posterior rim* und *Right upper pulmonary vein rim* (posterior) (10). Die genaue Evaluation dieser Strukturen ist hinsichtlich der Therapieplanung für einen potentiellen interventionellen Verschluss unabdingbar (10).

Assoziierte Vitien, die mit einem ASD II simultan auftreten können, sind die bereits erwähnte partielle oder totale Lungenvenenfehlmündung, eine Pulmonalstenose oder ein Mitralklappenprolaps (1). Auch ein Holt-Oram-Syndrom ist möglich (1).

5.2.2 Pathophysiologie eines ASD II

Entsprechend der rheologischen Eigenschaften des Blutes, kommt es zu einem Blutfluss entlang des Druckgradienten in benachbarten Strukturen, unterstützt durch die Pumpfunktion des Herzens (18,19).

Besteht nun eine Kurzschlussverbindung zwischen den beiden Vorhöfen spielen neben der Defektgröße auch die Compliance der Ventrikel, die nachgeschalteten Gefäßwiderstände sowie die Druckverhältnisse der einzelnen Herzhöhlen eine entscheidende Rolle bezüglich des Shuntvolumens wie auch der Shuntrichtung (1,10,33).

Da anhand der im Vorfeld erwähnten physiologischen Druckverhältnisse (siehe Tabelle 3) davon ausgegangen werden kann, dass die linkskardialen Drücke die rechtskardialen in allen Herzphasen übersteigen, wird von der Ausprägung eines links-rechts Shunt ausgegangen (20). Die wichtigsten Einflussgrößen sind die höhere Compliance des rechten Ventrikels und dem niedrigeren Gefäßwiderstand der Lungenstrombahn (6,10,20,21). Besonders im Falle großer Vorhofseptumdefekte, ist die Compliance der Ventrikel ausschlaggebend für die Größe der Shuntvolumina und deren Flussrichtung (10,33).

Das durch den Defekt fließende Blut erhöht das zirkulierende Volumen rechtskardial sowie im kleinen Kreislauf und führt dort zu einer Volumenbelastung (1,21,33).

Betroffen sind in chronologischer Reihenfolge: rechter Vorhof, Trikuspidalklappe, rechter Ventrikel, Pulmonalklappe und Lungengefäßbett (33). Durch dieses rezirkulierende Volumen kann das Minutenvolumen der Lungenstrombahn das Minutenvolumen des Körperkreislaufs übersteigen (33).

Der Ausdruck der hämodynamischen Relevanz verhält sich direkt proportional zur Defektgröße und dem darüber fließenden Shuntvolumen (10,33). Er ist ein Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung, ob eine Therapie eingeleitet werden soll (33). Sobald klinische oder echokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung nachweisbar sind wird von einem hämodynamisch relevanten Shuntvolumen gesprochen (28,33,35,36). Ebenfalls spricht eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen dem Minutenvolumen in der Lungenstrombahn und im Körperkreislauf von $Q_p:Q_s \geq 1,5-2,0:1$ für eine hämodynamische Relevanz des Shunts (33,37). Meist wird ab einer Defektgröße von ≥ 10 mm von einem relevanten Shunt ausgegangen (1).

Im Laufe des Lebens kann durch eine linkskardiale Compliance-Abnahme oder rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion eine Verstärkung des links-rechts Shunts, und damit seiner hämodynamischen Relevanz, auftreten (1,8,10,33). Diese Einschränkung der Compliance ist sowohl Teil des physiologischen Alterungsprozesses, kann aber auch durch Komorbiditäten wie beispielsweise eine KHK oder eine arterielle Hypertonie verstärkt werden (33). Weitere Faktoren die zu einer Zunahme des links-rechts Shunts führen sind Aorten- und Mitralklappenstenosen, Trikuspidalinsuffizienz sowie Kardiomyopathien (1,8).

Andererseits kann es auch durch eine Druckerhöhung oder Compliance Abnahme rechtskardial oder im Lungengefäßbett über den Status eines bilanzierten Shunt zu einer Shuntumkehr kommen (1). Es resultiert ein rechts-links Shunt, ein zyanotisches Vitium (1). Mögliche ursächliche Pathologien sind die Pulmonalstenose, der pulmonale Hypertonus oder Erkrankungen der Trikuspidalklappe (1).

Als problematisch sind beim Vorliegen eines Shunts auf Vorhofebene vor allem die Langzeitfolgen durch die chronische Volumenbelastung im kleinen Kreislauf zu betrachten: die Dilatation und eine reaktive Hypertrophie des rechtskardialen Myokards (31,38). Zum Auftreten und sukzessiven Verschlechterung beziehungsweise Addition der einzelnen Folgen kommt es meistens erst im mittleren bis höheren Erwachsenenalter (18,19). Je größer das Shuntvolumen ist, desto eher können sich die ersten Symptome manifestieren, bei großen bis sehr großen Defekten ist dies schon im Kindesalter möglich (33,39).

Sowohl Dilatation als auch Hypertrophie des Myokards führen dem Gesetz von Laplace folgend zu einer Erhöhung der Wandspannung (38). Aufgrund seiner dünneren Myokardschicht, und somit geringen Gesamtdicke, ist der rechte Ventrikel anfälliger in Bezug auf Änderungen der Wandspannung (15). Dieser Anstieg der Wandspannung wurde als ursächlich für Umbaumechanismen der Myozyten auf molekularer Ebene identifiziert (28) welche zu einer verminderten Compliance und weiterer Hypertrophie führen (8,38,40). Des Weiteren wird der Metabolismus der Mitochondrien gestört, die Sauerstoffausschöpfung sinkt und die physiologischen Kontraktionsmuster werden beeinträchtigt (38). Diese Veränderungen spiegeln sich in einem Abfall des Herzzeitvolumens wieder (38).

Im rechten Atrium selbst kommt es neben der augenscheinlichen Dilatation zu einer Alteration der intramuralen elektrischen Erregungsbildung und Erregungsleitung (3).

Die Trikuspidalklappe kann in Folge der Dilatation Insuffizienzen entwickeln (8). Aufgrund der erhöhten Flussrate können die Pulmonal- und die Trikuspidalklappe eine Stenose entwickeln (33). Das Myokard des rechten Ventrikels kann durch die zuvor erwähnten Umbauprozesse an Compliance einbüßen (28,38), sowie als direkte Folge der Dilatation ebenfalls eine fehlerhafte Reizleitung (z.B. Rechtsschenkelblock) entwickeln (2,33,39,40). Im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (2,28,31) wie auch in der Lungenstrombahn führt das zusätzliche Volumen zu einer Zunahme der Dimensionen, respektive des Kalibers (2,21,32). Auch sind Veränderungen der rechtsventrikulären Funktionsparameter möglich (siehe Kapitel 7.2 *RVOT Parameter*) (2,28,36,41). Der pulmonale Gefäßwiderstand und damit der pulmonalarterielle Blutdruck können, wenn auch unüblich, in diesem Zusammenhang erhöht sein (2,21). Näheres dazu im Kapitel 5.2.2.1 *Pulmonaler Hypertonus (PH)*.

Embolien sowohl paradoxer Natur, aufgrund kurzfristiger Verschiebungen der kardialen Druckverhältnisse (z.B. Valsalva- Manöver), als auch aufgrund der zuvor angesprochenen atrialen Arrhythmien sind möglich, wenn auch selten (1).

Eine kontraktile Asynchronität kann sowohl zwischen Vorhof- und Kammerebene als auch zwischen dem rechten und linken Ventrikel, mit der Folge einer sinkenden Funktionalität auftreten (7,38). Durch das Mehrvolumen verlängert sich die Austreibungsphase des rechten Ventrikels, während die des linken Ventrikels schon abgeschlossen ist, woraus deren Asynchronität resultiert (38). Die Folge ist ein frühzeitiger Schluss der Pulmonalklappe wenngleich das Myokard noch kontrahiert (38).

Im Sinne der *Ventricular Interdependence* behindert das vermehrte diastolische Füllungsvolumen des rechten Ventrikels und das dadurch irregulär gewölbte IVS die diastolische Füllung des linken Ventrikels (8,31,38). Eine weitere Behinderung der linksventrikulären Füllung kommt durch den erhöhten perikardialen Druck, welcher ebenfalls Folge der Rechtsherz-Dilatation und Hypertrophie ist, zustande (8).

Wenn auch selten auftretend (1), sind der pulmonale Hypertonus und die Eisenmenger Reaktion gefürchtete Komplikationen einer solchen Kurzschlussverbindung zwischen Lungen- und Körperkreislauf (33,39,42).

Beide stellen für sich schwere Krankheitsbilder dar, im Folgenden werden sie ausführlicher besprochen.

Des Weiteren kann es zum Auftreten von Rhythmusstörungen (ventrikulär; atrial), zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie zur Beeinträchtigung der maximalen Sauerstoffkapazität (VO_2max) kommen (43).

5.2.2.1 Pulmonaler Hypertonus (PH)

Die pulmonale Hypertonie ist ein seltenes, schweres Krankheitsbild für welches bisher kein kurativer Therapieansatz existiert (42). Der Krankheitsverlauf ist progressiv, wobei das potentielle Rechtsherzversagen die häufigste Todesursache darstellt (42). Wurde lange Zeit angenommen, dass der arterielle pulmonale Hypertonus eine Erkrankung vor allem junge Frauen betreffend sei, zeigte sich in jüngster Vergangenheit ein geschlechtsunabhängiger Anstieg des Altersgipfels bei Diagnosestellung um das 65. Lebensjahr (42). Die Wahrscheinlichkeit einen erhöhten pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und in Folge einen pulmonalen Hypertonus zu entwickeln, fällt mit 3% bei ASD PatientInnen eher gering aus (10,21).

Dies liegt daran, dass der rechte Ventrikel aufgrund seiner muskelschwächeren Wandstruktur eine höhere Compliance als sein Pendant besitzt, welche ihm die Möglichkeit zur Kompensation einer erhöhten Flussrate gibt (6). Dadurch führt eine rechtskardiale Volumenbelastung nicht zwangsläufig auch zu einer Erhöhung des Blutdrucks in der Lungenstrombahn (mPAP) (10,21,33).

Definiert wird die pulmonale Hypertonie mit einem mittleren arteriellen pulmonalen Druck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe (17,39,44). Entsprechend der Ätiologie wird die pulmonale Hypertonie durch die WHO in 5 Untergruppen eingeteilt (42).

Tabelle 7: Untergruppen der pulmonalen Hypertonie (WHO) (42)

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)	pulmonale Hypertonie aufgrund einer Erkrankung des linken Herzens	pulmonale Hypertonie aufgrund einer Lungenerkrankung oder Hypoxämie	chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie	pulmonale Hypertonie aufgrund anderer oder multifaktorieller Genese

Pro Gruppe sind jeweils mehrere Unterpunkte gelistet. So kann in Gruppe 1 die PAH beispielsweise idiopathisch, hereditär oder durch ein kongenitales Herzvitium bedingt sein (42). Als Gemeinsamkeit aller fünf Gruppen sind Veränderungen der Gefäßwandstruktur und damit eine Widerstandserhöhung zu finden, wobei die jeweilige Genese noch nicht vollends geklärt und Thema weiterführender

Forschungen ist (33,38).

Um eine pulmonale arterielle Hypertonie handelt es sich definitionsgemäß, wenn der mPAP in Ruhe bei ≥ 25 mmHg, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge Druck/ PCWP) bei ≤ 15 mmHg und der PVR bei >240 dyn x s x cm^{-5} liegt (42). Vereinfacht wird in Fachkreisen von ‚*typischer*‘ und ‚*atypischer*‘ pulmonaler Hypertonie gesprochen, wobei das Kollektiv der atypischen pulmonalen Hypertonie alle Individuen umfasst welche additiv kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Komorbiditäten aufweisen (42). Meistens handelt es sich dabei um ältere Personen, wobei das Alter selbst kein Einschlusskriterium zur einen oder anderen Gruppe darstellt (42). Diese Einteilung findet auch bezüglich der Therapieoptionen Anwendung (42). Eine funktionelle Einteilung zur leichteren klinischen Einstufung des Schweregrads, die WHO *functional class* (WHO FC), der pulmonalen Hypertonie wurde von der WHO entwickelt (44).

Tabelle 8: WHO *functional class* (44)

WHO FC I	keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit keine Dyspnoe oder Müdigkeit unter normaler körperlicher Aktivität kein Thoraxschmerz oder Schwächeanfall
WHO FC II	leicht eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vermehrte Dyspnoe oder Müdigkeit unter normaler körperlicher Aktivität Thoraxschmerz oder Schwächeanfall
WHO FC III	deutlich eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vermehrte Dyspnoe oder Müdigkeit unter leichter körperlicher Aktivität Thoraxschmerz oder Schwächeanfall
WHO FC IV	bei geringster körperlicher Belastung vermehrte Symptome

Die Diagnosestellung erfolgt nach der klinischen Einschätzung und nicht-invasiver Untersuchungen wie EKG und Echokardiographie sowie laborchemischen Parametern wie BNP oder NT proBNP (42). Optional kann auch ein Thoraxröntgenbild angefertigt werden (42). Erhärtet sich aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse der Verdacht einer pulmonalen Hypertonie, sollten invasivere Untersuchungsmethoden, insbesondere der Rechtsherzkatheter, welcher den momentanen Goldstandard darstellt (45), zur Verifizierung folgen (42).

Eine Risikoprofil-Kategorisierung in Bezug auf die 1 Jahres Mortalität, erfolgt in die Klassen *gering* (< 5%), *moderat* (5-10%) und *hoch* (>10%) (42). Dabei werden meh-

rere Faktoren berücksichtigt: klinisch manifeste Rechtsherzinsuffizienz, Symptomprogression, potentielle Synkopen, WHO FC, 6 Minuten Gehstrecke, Spiroergometrie, BNP/ NT-proBNP - Spiegel, EKG, *cardiac* MRT sowie die Dimensionen des rechten Atriums, der Herzindex und der SvO₂ (42).

Nach erfolgter Diagnose wird je nach Klassifikation und Risikoprofil eine medikamentöse, symptomorientierte Mono- bis Triple-Therapie eingeleitet, die Lungentransplantation stellt die Ultima Ratio im Falle eines Therapieversagens dar (42).

5.2.2.2 Eisenmenger Reaktion

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Eisenmenger- Reaktion um eine irreversible Fixierung eines erhöhten PVR und damit eines pulmonalen Hypertonus auf Basis eines Herzfehlers mit links-rechts Shunt (33,39,46). Wobei der pulmonalarterielle Blutdruck aufgrund von Widerstandserhöhungen im Lungenkreislauf den systemischen Blutdruck übersteigt, was über das Stadium des balanzierten Shunts zu einem rechts-links Shunt und damit zu einem zyanotischen Herzvitium führt (33,39,46).

Die Manifestation der Eisenmenger Reaktion bei PatientInnen mit kongenitalen Herzvitien ist immer abhängig von Art und Schweregrad sowie der Grundtherapie des Vitiums (33). Statistisch gesehen schließt dies etwa 11 % der PatientInnen mit einem unbehandelten links-rechts Shunt ein (33).

Die genauen pathophysiologischen Abläufe zur Entstehung der fixierten Widerstandserhöhung sind bisher noch nicht ausreichend geklärt (33,38,46). Es wird von einer multifaktoriellen Genese und prädisponierenden Faktoren ausgegangen (37). Bislang nachweisbar sind fortschreitende endotheliale Läsionen und Veränderungen der Media aufgrund der langfristig erhöhten pulmonalen Perfusion in Kombination mit einer bestehenden pulmonalen Hypertonie (33,38,46). Diese können nach Heath und Edwards in 6 Schweregrade eingeteilt werden (33). Eine potentielle Kausalität wird aktivierten Thrombozyten und Dysfunktionen des Endothels zugeschrieben, sind aber Thema weiterführender Forschung (33,38,46).

Tabelle 9: *Gefäßveränderungen im Lungenstrombett bei chronisch erhöhter pulmonaler Perfusion (33)*

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 6
Mediahyper-trophie	zusätzlich Intimaproliferation	zusätzlich erste Gefäßverschlüsse	zusätzlich angiomatöse, plexiforme Veränderungen und Dilatationen	zusätzlich Verschlüsse und Gefäßwandatrophien	hinzutretende nekrotisierende Arteriitis

Klinisch relevant sind vor allem das Unvermögen die Lungenperfusion an die sich ändernden Anforderungen bei körperlicher Belastung anzupassen sowie die relative Hypoxämie mit verhältnismäßiger Minderversorgung der Organe (33).

Dies äußert sich durch Belastungsintoleranz und Belastungsdyspnoe, Müdigkeit sowie potentiell Synkopen (1,33,46). Letztere stellen ein ernstzunehmendes Warnsignal dar (46).

Vielfältig sind auch die Veränderungen der Hämostase (33,46). Bei PatientInnen mit einem fixierten pulmonalen Hypertonus findet sich ein Mangel an den Gerinnungsfaktoren II, V, VII und IX (33,46). Zusätzlich ist die Prothrombinzeit verlängert, sowohl die Fibrinolyse wie auch der von-Willebrandt-Faktor weisen Abnormitäten auf (33,46). Darüber hinaus herrscht eine Thrombozytopenie mit funktionsgestörten Thrombozyten (33,46)(46). Trotz dieser ‚*intrinsic*‘ Antikoagulation verlaufen Blutungen in den meisten Fällen dennoch harmlos (33).

Des Weiteren kommt es aufgrund der relativen Hypoxämie zu einer reaktiven Erythrozytose, einer Hyperviskosität (33,46). Diese begünstigt zerebrovaskuläre Ereignisse (Cephalgien, Tinnitus, Visuseinschränkungen) wie auch Embolien (LAE; paradoxe Embolien) (33,46) und steigert nach dem Virchow Trias die Gefahr einer Thrombose (47). Aufgrund der reaktiven Erythrozytose findet sich auch häufig eine Hyperbilirubinämie mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Bilirubinsteine sowie einer Cholelithiasis (33,46). Auch Arthralgien aufgrund einer Hyperurikämie können beobachtet werden (46). Bei längerem Bestehen der Hypoxämie finden sich bei Betroffenen Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger (39).

Die Prognose ist vergleichsweise günstig und übersteigt sogar die der PatientInnen mit primärer pulmonaler Hypertonie (33). Das 10 Jahres- Überleben liegt bei 80%, das 25 Jahres- Überleben bei 42% (33,46). Auch wenn eine Korrelation der Überle-

bensdauer mit dem Alter und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung belegt wurde, leben die meisten PatientInnen nach der Diagnosestellung weitere 20 bis 30 Jahre (33). Als letal erweisen sich in den meisten Fällen thromboembolische Ereignisse (zerebral, pulmonal), Dekompensation des rechten Ventrikels oder ventrikuläre Arrhythmien mit Kreislaufversagen, auch intrapulmonale Blutungen spielen eine Rolle (33). Nicht-kardiochirurgische Eingriffe und Schwangerschaften können bei PatientInnen mit einem Eisenmenger- Syndrom ebenfalls zum Tode führen (46).

Die Therapie erfolgt symptomorientiert und mit einer Anpassung des Lebensstils, wie beispielsweise dem Unterbinden von Alkoholkonsum oder heißen Bädern, welche beide eine periphere Vasodilatation begünstigen (33). Situationen, die zu einer Erhöhung des Hämatokrits führen, wie Fieber und Dehydratation, sollten zügigst behandelt werden (33). Größere Blutverluste müssen substituiert werden um einer Hypoxie vorzubeugen (33).

In jedem Fall soll eine Anämie sowie Eisenmangelzustände ausgeschlossen und bei Bedarf zurückhaltend mit Eisenpräparaten substituiert werden, um ein reaktives, übermäßiges Ansteigen des Hämoglobin-Wertes und des Hämatokrits vorzubeugen (46). Bei symptomatischer Hyperviskosität ist eine Phlebotomie durchzuführen, wobei das entnommene Volumen mit isovolämischen Lösungen zu substituieren und ein daraus eventuell entstehender Eisenmangel auszugleichen ist (46). Dies bildet die einzige Indikation zur Aderlass-Therapie (33,46).

Zu vermeiden sind Pharmaka, welche den peripheren Widerstand senken, da sie eine Steigerung des rechts-links Shunts und damit der Hypoxämie zur Folge haben und im Extremfall letal wirken können (33). Von einer medikamentösen Antikoagulation soll in Anbetracht des Gerinnungsstatus Abstand genommen werden (33). Ausnahmen bilden klare Indikationsstellungen, wie Vorhofflimmern, stattgefundene Thrombembolien oder implantierte, künstliche Herzklappen (33,46).

Zur analgetischen Therapie oder zur Antikoagulation dürfen Pharmaka der Gruppe der NSAR keine Anwendung finden (33,46). Potentiell thrombogene Medikamente wie Östrogene sind ebenfalls zu meiden (46). Bedarfsweise sollte eine Endokarditisprophylaxe verordnet werden und die PatientInnen hinsichtlich Zahnhygiene und anderen hygienischen Maßnahmen intensiv geschult werden (33,46).

Die chirurgische Therapie beschränkt sich auf die Optionen der Transplantation (46). Möglich ist einerseits die Lungentransplantation mit dem simultanen, intrakardialen

Verschluss des Vitiums oder eine kombinierte Herz-Lungentransplantation andererseits (33,39,46). Ein alleiniger Verschluss des Defektes zur Behebung des Shunts ist in diesem Stadium kontraindiziert (10,33,39). Dadurch würde der Kompensationsweg bei Anstieg des HZV eliminiert werden, was zur weiteren Belastung des rechten Ventrikels führen würde und final in dessen Dekompensation enden kann (33,39).

Ein besonderes Augenmerk ist auf betroffene Frauen im gebärfähigen Alter zu richten. Beim Vorliegen eines fixierten pulmonalen Hypertonus kommt es in nur 25% der Schwangerschaften zu einer termingerechten Entbindung, die restlichen 75% entfallen auf Frühgeburten und Aborte (33). Während der Geburt liegt die kindliche Mortalität bei 20 % (46). Die mütterliche Letalität ist peri- und postpartal nach wie vor sehr hoch, sie liegt zwischen 30 und 50% (1,33,46). Auch sollte der, während der Schwangerschaft physiologisch gesteigerte, periphere Gefäßwiderstand und das gesteigerte Herzzeitvolumen im Zusammenhang mit dem kongenitalen Vitium und den folgenden hämodynamischen Auswirkungen bedacht werden (1). Damit stellt die Diagnose der Eisenmenger Reaktion meist eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar (1,7,38). Eine ausführliche genetische Beratung sollte erfolgen, da das Auftreten einer CHD des Kindes bis zu 10% betragen kann (1,33,46). Die Empfehlung der Sterilisation durch eine beidseitige Tubenligatur oder eine Sterilisation des Partners sollte nur mit einer ausführlichen Aufklärung geschehen (1,33,46).

5.2.3 Klinik eines ASD II

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik bei PatientInnen mit einem ASD ist variabel, sie korreliert mit der Shuntgröße und dadurch mit dessen hämodynamischer Relevanz (10,15,33). Beide Parameter sind vom Diagnosezeitpunkt abhängig (31). Zumeist sind betroffene Individuen in Kindheit und Jugend beschwerdefrei (1,28,31,36).

Diagnostisch lassen sich die Zeichen der Rechtsherz- und Volumenbelastung im EKG, in der Echokardiographie wie auch im Thoraxröntgen nachweisen. Weiterführende invasive kardiologische Untersuchungen wie auch die primär durchzuführende klinische Untersuchung, die Inspektion und eine genaue Anamnese geben dahingehend Aufschlüsse.

Anamnese: Häufig lassen sich anamnestisch, vor allem in jungen Jahren und bei PatientInnen mit kleinem ASD, keine Besonderheiten bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit eruieren (1,31,36,39). PatientInnen, welche einen großen, hämodynamisch relevanten Vorhofseptumdefekt aufweisen, klagen meist über Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit mit retrosternalem Druckgefühl, allgemeiner Abgeschlagenheit, Fatigue, Belastungsdyspnoe sowie Palpitationen (31,39). In selteneren Fällen wird von rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten berichtet (1). Dieselben Symptome finden sich, mit zunehmenden Alter gleichermaßen in der primär unauffälligen PatientInnengruppe (1,31,33).

Inspektion: Eine Gedeihstörung kann bei pädiatrischen Individuen mit großem Vorhofseptumdefekten auftreten (33). PatientInnen mit kleinerem ASD oder Erwachsene weisen dieses Merkmal oft nicht auf oder es wird durch beispielsweise eine Adipositas oder pathomorphologische Veränderungen anderer Genese (z.B. Fassthorax bei COPD/ Lungenemphysem) kaschiert (33).

Sowohl eine zentrale wie auch periphere Zyanose sind primär untypisch, erst mit dem potentiellen Eintritt der Shuntumkehr und damit Beimischung von nicht oxygeniertem Blut in den arteriellen Schenkel des Körperkreislaufs, wird der ASD zum zyanotischen Vitium (44,46). Im Vorfeld ist eine Zyanose maximal bei starkem Pressen oder Husten (Valsalva Manöver) provozierbar (39).

Auskultation: Ein fixiert gespaltener 2. Herzton ist typisch (1,33,39), wobei die Dauer des Spaltungsintervalls mit der Größe des Defektes korreliert (39). Bei kleineren Defekten kann dieses Zeitintervall atemabhängig beeinflusst werden (39). Ursächlich für diese Pathologie ist der verspätete Schluss der Pulmonalklappe aufgrund der verlängerten Austreibungsphase des volumenbelasteten rechten Ventrikels (38,39). Des Weiteren erzeugt eben dieser erhöhte Blutfluss über der Pulmonalklappe ein mesosystolisches Systolikum mit P.M. über dem 2./3. ICR parasternal links (39). Bei bestehender pulmonaler Hypertonie sowie dilatierten Lungengefäßen im Rahmen eines großen Vorhofseptumdefektes ist auch oftmals ein frühdiastolisches decrescendo Geräusch (Graham-Steele Geräusch) mit P.M. über dem 2.- 4. ICR eruierbar (33,39).

Klinische Untersuchung: PatientInnen mit einem isolierten Vorhofseptumdefekt ohne Komorbiditäten neigen zu hypotonen Blutdruckwerten mit niedriger Amplitude (33). Bei bereits bestehender pulmonaler Hypertonie fällt bei Inspektion des Jugularvenenpulses auf, dass a- und v- Welle dieselbe Amplitude aufweisen (33). Der Pulmonalispuls kann eventuell im 2./3. ICR parasternal links als hebende Pulsation getastet werden (33). Sind Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels aufgrund der Volumenbelastung schon weit fortgeschritten, besteht die Möglichkeit, dessen Pulsation im epigastrischen Winkel zu tasten (Harzer Zeichen) (33,44).

EKG: Im EKG finden sich Zeichen einer Rechtsherzbelastung wie das P dextroatriale (33). Es ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der P-Welle in Ableitung II nach Einthoven um > 25 mV bei einer normalen Dauer von ≤ 100 msec (48). Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer terminalen Negativierung der P-Welle in V_1 und V_2 (48). Diese Störungen der elektrischen Erregungsbildung im Bereich der Atrien lassen sich auf die durch die Dilatation gestörten Reizleitungsbahnen, besonders im Bereich der Crista terminalis, zurückführen (3). Weitere Zeichen sind ein etwaiger kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock (1,43), sowie Rhythmusstörungen im Sinne eines Vorhofflimmerns respektive Vorhofflatterns (33). Es findet sich oft ein Rechts- bis Steiltyp (33).

Echokardiographie: Auch in der 2D Echokardiographie lässt sich eine Dilatation durch Vergrößerung der Dimensionsparameter des rechten Herzens feststellen (1,10) und mit altersentsprechenden Normwerten mit Berücksichtigung von Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Körperoberfläche vergleichen (49). Auffällig ist im Vergleich zur rechtskardialen Vergrößerung ($RV > 2/3$ LV und/oder Apexformend (8)) der schlanke linke Ventrikel (31,39). Die Bestimmung der Lokalisation, Größe sowie der Form und eventueller Fenestrierungen des ASDs, sollte in mehreren Schnittbildern sowohl in der Systole wie auch in der Diastole erfolgen (10). Unter Verwendung der farbcodierten Duplexsonographie (FCDS) sind die Flussrichtung und die Flussmaxima über dem Defekt bestimmbar (10,39). Mit Hilfe des M-Mode sind paradoxe Bewegungen des IVS nachweisbar (8,10,31,39). Ein besonderes Augenmerk sollte auch auf die Identifikation potentieller assoziierter Vitien und Pathologien im Untersuchungsgang, sowie der Evaluierung der hämodynamischen Relevanz des Shunts und der Funktionalität des rechten Ventrikels gelegt werden (1,10).

Auch eine genaue Evaluierung der benachbarten anatomischen Strukturen (siehe Kapitel 5.2.1 *Entstehung eines ASD II*) sollte erfolgen (10).

Der Ultraschall gilt als First- Line Methode zur Beurteilung eines klinisch gestellten Verdachts auf eine CHD (1,10). Die Echokardiographie kann sowohl transthorakal (TTE) als auch transösophageal (TEE) und im Falle der Überwachung während eines interventionellen, kathetergestützten Verschlusses auch intrakardial (ICE) durchgeführt werden (10). Es empfiehlt sich bei erwachsenen PatientInnen, aufgrund der Anatomie des knöchernen Thorax, zur genauen Evaluierung des ASD eine transösophageale Untersuchung durchzuführen (1,10). Im pädiatrischen Sektor kann oft, dank der besseren Qualität der transthorakalen Schallfenster, auch eine komplette Evaluierung per TTE erfolgen (10).

Für die Langzeitbetreuung und Überwachung eines ASD eignet sich die transthorakale Echokardiographie ebenfalls am ehesten (10).

Röntgen Thorax: Der rechte Ventrikel ist vergrößert und bildet den überwiegenden Anteil der linken Herzkontur (39). Ebenfalls auf die Hypertrophie zurückzuführen, ist die abgerundete Herzspitze und die verstrichene Herztaile (39). Gleichfalls ist ein prominentes Pulmonalissegment bei schlanker Darstellung der Aorta ein typischer Befund (39). Eine vermehrte Lungengefäßzeichnung bis in die Peripherie ist ebenfalls charakteristisch und wird als Rezirkulationszeichen gewertet (1,33,39).

Zur Komplettierung der kardiologischen Untersuchungspalette gehören der Herzkatheter und die Spiroergometrie (33). Auch wenn die Spiroergometrie vermehrt in der Therapieüberwachung einer PH oder im Rahmen von Follow- Up Untersuchungen durchgeführt wird, ist sie zur Planung des optimalen Interventionszeitpunktes von großer Bedeutung (1). In der invasiven Herzkatheteruntersuchung lässt sich das Shuntvolumen quantitativ bestimmen sowie die genaue Position, Form und Größe des Defektes lokalisieren (33). Zusätzlich kann dadurch ein pulmonaler Hypertonus quantitativ verifiziert werden (33). Sie ist nur beim gerechtfertigten Verdacht auf diesen, beziehungsweise zur Detektion potentiell begleitender Vitien indiziert (33). Auch ungenaue oder mangelhafte Untersuchungsergebnisse nicht-invasiver Verfahren indizieren den Einsatz des Herzkatheters (1). Es besteht die, gerne genutzte, Mög-

lichkeit den ASD im Rahmen dieses Untersuchungsganges simultan interventionell zu verschließen (33).

Der Goldstandard zur genauen Evaluation eines Vorhofseptumdefektes ist das *cardiac* MRT und sollte bei unzureichender Bildqualität der Ultraschalluntersuchung, mit Berücksichtigung der Kontraindikationen, durchgeführt werden (1).

5.2.4 Therapie eines ASD II

Hier ist die Frage der hämodynamischen Relevanz von zentraler Bedeutung (39). Bei kleinen, hämodynamisch nicht relevanten Defekten gibt es aufgrund des fehlenden, schädlichen Einflusses auf Herz und Lunge keine Indikation den Körper mit einer Therapie zu belasten (10,39). Überdies besitzen kleine Defekte das Potenzial des spontanen Verschlusses (6,34,39). Dennoch sollten diese PatientInnen eine regelmäßige Reevaluierung erfahren da eine Änderung der Defektgröße, wie von McMahon et al. gezeigt wurde, im Verlauf durchaus möglich ist (34). Eine Reevaluierung wird für alle 18 bis 24 Monate nach Diagnosestellung empfohlen (34). Obwohl ASD PatientInnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis haben, wird in aktuellen Empfehlungen von einer prophylaktischen Antibiotikatherapie abgeraten (1). Sie sollte nur in indizierten Fällen, wie speziellen dentalen oder kieferchirurgischen Eingriffen verabreicht werden (1). Selbst Eingriffe den Gastrointestinal-, den Urogenital- oder den Respirationstrakt betreffend sowie dermatochirurgische und muskuloskeletale Operationen benötigen keine zusätzliche antibiotische Abschirmung insofern im Vorfeld keine Besiedlung bekannt ist (1). Vielmehr soll eine umfangreiche Aufklärung und Schulung des PatientInnen die Mund- und allgemeine Hygiene betreffend durchgeführt werden (1).

Die kausale Therapie eines Vorhofseptumdefektes liegt in seinem Verschluss, dieser kann interventionell oder chirurgisch erfolgen (1,7,8,30–34,36,40). Der interventionellen Verschluss, sofern er durchführbar ist, ist dem chirurgischen Ansatz vorzuziehen (1,32,50). Begründet liegt dies in der geringeren Morbidität, der höheren Kosteneffizienz und der kürzeren Hospitalisierungszeit der interventionellen Methode bei sonst gleich guten Komplikations- und Erfolgsraten (1,32,50).

Seit der Möglichkeit der offenen Herzoperation durch Einsatz der Herz-Lungen Maschine 1954, haben sich die ASD-Verschluss-Verfahren, sowohl die angewendeten Technik wie auch die genutzten Materialien betreffend (51), kontinuierlich weiterent-

wickelt (30). So wird beispielsweise im Sektor des interventionellen Verschlusses, immer mehr Augenmerk auf resorbierbare Materialien gelegt um potentielle, zum Teil noch nicht absehbare, Langzeitfolgen durch Fremdmaterial zu vermeiden (51).

Indiziert ist der Verschluss eines ASDs bei symptomatischen Kindern und jungen Erwachsenen (1,3,10,33,44). Die besten Ergebnisse wurden bei PatientInnen unter 25 Jahren und ohne das Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus erzielt (1). Ihre Langzeit-Morbidität ist sehr gering und ihre Lebenserwartung entspricht postinterventionell herzgesunden Individuen derselben Altersklasse (1).

Obwohl Studien belegen, dass auch symptomatische PatientInnen im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (>40- 50 Jahre) von einer Korrektur profitieren (1,30,33,43), wird der routinemäßige Verschluss bei asymptomatischen PatientInnen in Fachkreisen weiterhin abgelehnt (33,34).

Indiziert ist der Verschluss des Vorhofseptumdefektes sobald Zeichen der Rechts-herzbelastung klinisch manifest werden oder im Ultraschall nachgewiesen werden können ($Q_p:Q_s \geq 1.5- 2:1$; signifikante RV Vergrößerung) (1,36,43). Nach abgelaufenen kryptogenen zerebralen Insulten wie auch vor geplanten Schwangerschaften wird ebenfalls der Verschluss angestrebt (10,33). Der optimale Interventionszeitpunkt für moderat bis große Defekte liegt im Vorschulalter (33,34). Im Erwachsenenalter sprechen das Auftreten von Palpitationen, das Vorhandensein von relevanten Rest- oder Re- Shunts sowie einer klinischen Verschlechterung eines bekannten, aber zuvor als nicht- relevant eingestuften Vitiums, für einen Verschluss (1).

Bei Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus ist die Indikationsstellung abzuwägen und der pulmonale Hypertonus auf ein medikamentöses Ansprechen beziehungsweise eine Fixierung zu überprüfen (33,39). Sollte sich ein irreversibler pulmonaler Hypertonus ($PVR > 8$ Wood Units) manifestiert haben, gilt dies als absolute Kontraindikation zum Defektverschluss (siehe Kapitel 5.2.2.2 *Eisenmenger Reaktion*) (4,10,33,37,40).

Vorsicht ist auch bei Einschränkungen der linksventrikulären Funktion (systolisch und diastolisch) geboten, welche durch das Vorliegen des ASDs kaschiert werden (1,33) und unbehandelt zur Überlastung und Versagen des linken Ventrikels postinterventionell führen kann (1,10). In diesem Fall empfiehlt sich im Vorfeld der Intervention ein Therapieversuch mit Diuretika und Verminderung der Nachlast (10).

Alternativ können durch eine Ballonokklusion normale hämodynamische Verhältnisse geschaffen werden und die Adaptation des Herzens an die neue Situation beobachtet und gemessen werden (1). Dies ist im Rahmen der Größenbestimmung des Defektes während der Herzkatheteruntersuchung möglich (1).

Auch andere Komorbiditäten wie assoziierte Vitien oder Rhythmusstörungen fließen in die Therapieplanung mit ein und führen gegebenenfalls zu einer Erweiterung derselben (33). Denkbar ist die parallele Korrektur weiterer kongenitaler Anomalien wie beispielsweise Lungenvenenfehlmündungen oder eine Kombination mit einer Maze-OP bei präexistentem Vorhofflimmern (1,33).

Sollte der Verschluss eines Vorhofseptumdefektes zum geeigneten Zeitpunkt unterbleiben besteht die Gefahr der Entwicklung folgender Komplikationen: die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, einer Lungengefäßerkrankung (LAE, PH), die Entwicklung atrialer Arrhythmien, Episoden von Embolien (paradox durch den Defekt oder aufgrund eines VHF) sowie die Entwicklung ventrikulärer Rhythmusstörungen (30). Allerdings wird die Wahrscheinlichkeit, ein Vorhofflimmern respektive Vorhofflattern zu entwickeln, von einem Verschluss kaum beeinflusst (30,36). Vermutet wird in Fachkreisen die Unmöglichkeit der Reversibilität der pathomorphologischen Veränderungen im Reizleitungssystem der Vorhöfe (3). Auch wenn die genauen Pathomechanismen zur Entstehung dieser Arrhythmien noch nicht vollständig geklärt sind (3) wird davon ausgegangen, dass ihr Auftreten ein Indikator zur beginnenden hämodynamischen Dekompensation darstellt (1).

Es konnte bislang mehrfach belegt werden, dass sowohl die pathologischen Dimensionen als auch die beeinträchtigte Funktionalität des gesamten Herzens sich nach Behebung der abnormen Flussverhältnisse normalisieren (10,28,30,40). Bei PatientInnen welche zum Zeitpunkt des Verschlusses älter als 40 Jahre waren, konnte dieser Trend nur unvollkommen beobachtet werden und legt die Vermutung nahe, dass der rechte Ventrikel seine Kapazität zur Rückformung einbüßt, je länger eine chronische Dehnung im Sinne der Volumenüberlastung besteht (28,30,31,43). Auch langfristig können postinterventionell in EKG, Echokardiographie und dem Thoraxröntgen die Zeichen der Rechtsherzbelastung nachweisbar sein (1,10,33,39). Sollte der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (mPAP) im Vorfeld erhöht gewesen sein, kann er postinterventionell sowohl persistieren, abfallen oder weiter ansteigen (33). Bei PatientInnen unter 25 Jahren konnte der Trend zur Normalisierung des

mPAP sowie der elektrophysiologischen Veränderungen im EKG beobachtet werden (43). Auch eine Verbesserung betreffend der WHO functional class, wie durch Veldtman et al. gezeigt, ist möglich (43).

Monfredi et al. konnten in ihrer Studie das beste Ansprechen hinsichtlich der Rückbildung zu normwertigen Ausmaßen des rechten Ventrikels und des rechten Atriums bei gleichzeitiger Kaliberzunahme des linken Ventrikels und Verbesserung der Funktionsparameter bei initial kleinen rechtsventrikulären Dimensionen belegen (31). Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass ein frühzeitiger Verschluss, zur Verbesserung des Langzeit-Outcomes, anzustreben ist (31).

Derzeit befinden sich mehrere CE- zugelassene Systeme zum interventionellen Verschluss eines Vorhofseptumdefektes auf dem Markt. Vor einem solchen Eingriff ist eine genaue Evaluierung des Defektes und aller benachbarten Strukturen mittels transösophagealer Echokardiographie unabdingbar (1,10,52).

Das gängigste System, mit der längsten Zulassungsdauer und daher auch der größten Erfahrung der anwendenden ÄrztInnenschaft für den Verschluss eines ASD II, ist der AMPLATZER™ Septal Occluder der Firma St. Jude Medical (50,52).

Dabei handelt es sich um eine sich selbst entfaltende Doppelschirmchen Apparatur (52). Das verwendete Nitinol-Stützgerüst ist mit einer Polyester Membran bespannt, um die Okklusion zu verbessern und ist mit röntgendichten Markierungen versehen (52). Bis zu einer Feldstärke von <3 Tesla ist das Implantat MRT tauglich (52). Die beiden Platten der Doppelschirmchen- Konfiguration werden durch ein tailliertes Mittelstück verbunden, wobei der Durchmesser dieses Verbindungsstücks dem Durchmesser des ASDs entsprechen oder leicht größer gewählt werden sollte (52). Eingebracht wird der AMPLATZER™ Septal Occluder über ein spezielles Führungssystem nach Punktion der V. femoralis (52). Der gesamte Eingriff wird unter echokardiographischer Führung und Kontrolle (TEE/ TTE/ ICE) durchgeführt (52).

Postinterventionell sollte für 6 Monate sowohl eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie als auch eine Endokarditisprophylaxe verabreicht werden (1,52). Mit der Verabreichung eines thrombozytenaggregationshemmenden Präparats wird bereits ein Tag präoperativ begonnen (52). Echokardiographische Kontrollintervalle sind mit einem Tag

postinterventionell, am Tag der stationären Entlassung, 1 Woche sowie 1,6 und 12 Monate postinterventionell empfohlen (52).

Kontraindikationen zur Implantation des AMPLATZER™ Septal Occluder sind komplexe CHDs oder assoziierte Anomalien mit der Notwendigkeit der chirurgischen Intervention, eine Sepsis innerhalb eines Monats prä-interventionell oder eine bestehende systemische Infektion zum Interventionszeitpunkt (52). Des Weiteren sprechen eine Kontraindikation zu Acetylsalicylsäure (insofern kein anderes thrombozytenaggregationshemmendes Medikament verwendet werden kann), ein nachgewiesener intrakardialer Thrombus, physische Untauglichkeit für einen Kathetereingriff sowie insuffiziente Randsäume < 5 mm des Defektes, vor allem im posterioinferioren Bereich gegen die Verwendung des AMPLATZER™ Septal Occluder (52).

5.2.4.1 Nachsorge

Als gemeinsame Komplikation weisen der chirurgische und der interventionelle Verschluss die Möglichkeit von Rest- oder Re-Shunts auf (10,33). Das Follow-Up der ASD PatientInnen sollte folgende Punkte umfassen: ein potentiell existentes Rest-/ Re-Shunt-Volumen; Dimensionen und Funktionalität des rechten Ventrikels; Evaluation der Trikuspidalklappe; nicht-invasive Evaluation des pulmonalarteriellen Drucks; Rhythmusanalyse und Prüfung auf eventuelle Zeichen der Rechtsherzbelastung im 12 Kanal EKG (1). Die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen nach dem erfolgten interventionellen Verschluss sollten im ersten Jahr nach Vorgaben des Herstellers erfolgen, ab dem zweiten Jahr können die Abstände größer gewählt werden (alle 2-4 Jahre) (1).

PatientInnen unter 25 Jahren ohne residuelle Shuntverbindungen, mit normwertigem pulmonalarteriellen Blutdruck und rechtsventrikulärer Funktion ohne Arrhythmien bedürfen keines regelmäßigen Follow-Up's (1). Deren behandelnde ÄrztInnen sollten dennoch aufgrund der potentiell späten Entwicklung von Arrhythmien (VHF), von der Grunderkrankung (ASD II) und dem Verschluss des Defektes unterrichtet werden (1). PatientInnen über 40 Jahre und solche mit einem Residuum sollten ihre Weiterbetreuung an einem spezialisierten Zentrum, mit Setzung der Intervallzeiträume anhand der Symptomstärke und nach Ermessen des Behandlers/ der Behandlerin, erhalten (1).

5.2.4.2 Spezielle Fragestellungen

In der Schwangerschaft besteht durch einen Vorhofseptumdefekt, ohne das gleichzeitige Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus ein geringes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (1). Es besteht die Möglichkeit des prophylaktischen Verschlusses des ASDs vor einer geplanten Schwangerschaft (1,4). Allerdings sollte bedacht werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer CHD für das Kind zwischen 3- 10 % liegt (1). Sollte die Mutter betroffen sein, liegt die kindliche Wahrscheinlichkeit eine CHD zu entwickeln sogar 50% höher wie bei einer CHD des Vaters (1).

Die Empfehlungen zur sportlichen Betätigung von ASD PatientInnen richtet sich nach der Größe des Defektes und der Ausprägung der Symptome (1).

6 Sonographie

6.1 Einleitung

Die Sonographie als medizinisches Diagnostikum blickt mittlerweile auf eine fast 70 jährige Historie zurück, wobei 1954 durch Edler und Hertz der Ultraschall erstmalig zur Untersuchung des Herzens verwendet wurde (53). 1965 erlebte der Ultraschall durch die von Krause und Soldner ermöglichte *Real-Time* Sonographie den Startschuss zur rasanten Weiterentwicklung bis zum heutigen Tag (53).

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren bietet die Sonographie einige spezifische Vorteile (53). Diese wären vor allem die fast ubiquitäre Verfügbarkeit bei bisher nicht nachgewiesener Schädlichkeit (siehe Kapitel 6.9 *PatientInnensicherheit*) (53,54). Zusätzlich hat sich die Bildqualität derart verbessert, dass inzwischen qualitativ hochwertige, diagnostische Aussagen getroffen werden können (53). Aus ökonomischer Sicht spricht die hohe Kosteneffizienz für die Sonographie (53,54). Nachteilig wirkt sich die freie, händische Führung des Ultraschallkopfes auf die Reproduzierbarkeit und starke AnwenderInnenabhängigkeit des Untersuchungsganges aus (1,53). Auch die recht hohe Artefaktanfälligkeit ist als Manko zu betrachten, auch wenn diese Artefakte teilweise diagnostisch genutzt werden können (siehe Kapitel 6.6 *Artefakte*) (53,55). Für manche Anwendungen des Ultraschalls (z.B. TEE) ist eine Sedierung, mit den damit verbundenen Risiken, notwendig, in diesen Fällen zählt die Sonographie zu den semi-invasiven, bildgebenden Verfahren (56).

6.2 Schallwellen und deren Interaktionen im Gewebe

Eine Schallwelle ist als die Summe der Teilchenschwingungen in einem Gewebe auf einen Impuls hin definiert (53,55). Die Ausbreitung der Schallwelle ist aufgrund der kaskadenartigen Impulsübertragung von einem Teilchen auf das nächste an Materie gebunden (53,55). Durch die Schwingung kommt es zum raschen periodischen Wechsel der Druckphase oder Kompression und der Sogphase oder Kavitation (53,55). Der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zuständen derselben

Phase wird als Wellenlänge λ bezeichnet (53,55,56). Schallwellen breiten sich entlang ihrer Verlaufsrichtung als Longitudinalwellen aus, die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde bestimmt die Frequenz f und wird in Hertz (Hz) angegeben (53,55,56). Für diagnostische Zwecke werden am häufigsten Ultraschallfrequenzen im Frequenzbereich von 2,5 bis 15 MHz verwendet (55). Das Produkt aus Wellenlänge und Frequenz ergibt die Schallgeschwindigkeit C , zur leichteren Berechnung der einzelnen Parameter im Untersuchungsgang wird sie in biologischem Gewebe als konstant (1540 m/s) angesehen (53,55).

$$C = \lambda \times f$$

Tatsächlich ist sie aber an die Dichte des jeweiligen Mediums gebunden, je höher die Dichte desto kürzer die zu überwindende Strecke zur Impulsübertragung und folglich desto schneller die Schallgeschwindigkeit (53,55).

Für die Schallausbreitung im Gewebe ist die Impedanz, beziehungsweise die Impedanzunterschiede zwischen benachbarten Strukturen von großer Bedeutung (53,55). Die Impedanz oder Schalleitgeschwindigkeit Z ist als Produkt der Schallgeschwindigkeit C und der Dichte p des entsprechenden Mediums definiert (53,55).

$$Z = C \times p$$

Die Ausbreitung der Ultraschallwellen unterliegt den Gesetzmäßigkeiten der Wellenoptik (53). Beim Durchtritt durch biologisches Gewebe mit Strukturen unterschiedlicher Impedanz kommt es an den Grenzflächen dieser Bereiche zum Auftreten von Brechung, Reflexion und Streuung (53,55). Zusätzlich spielen die Interferenz reflektierter Echos und die Absorption der Ultraschallwellen eine wichtige Rolle für die Generierung und Interpretation eines Ultraschallbildes (53,55).

6.2.1 Brechung

Die Brechung ist in der Wellenoptik als Richtungsänderung der eintreffenden Welle entsprechend ihres Einfallswinkels beim Auftreffen auf eine optische Grenzfläche definiert (53,55). Als eine solche Grenzfläche gelten im biologischen Gewebe benachbarte Strukturen mit unterschiedlicher Impedanz (53,55). Je höher der Impedanzunterschied benachbarter Strukturen ist, desto kleiner ist der Anteil der durchtretenden Strahlung (53,55). Sind die zu untersuchenden Strukturen größer als die verwendete Wellenlänge, kommt es zum Phänomen der Reflexion und ein Teil der eintreffenden Strahlung wird als Echo zurückgeworfen (53,55). Sollte die entsprechende Struktur allerdings eine unregelmäßige Oberfläche besitzen oder einen

kleineren Durchmesser als die Amplitude der Wellenlänge aufweisen, werden die eintreffenden Ultraschallwellen multipel und ungeordnet abgelenkt, es tritt Streuung auf (53,55).

In parenchymatösen Organen generiert die Streuung der Ultraschallwellen an kleinen Strukturen (z. B. Erythrozyten, Bindegewebsfasern, Muskelfasern) ein spezifisches Streumuster welches zur Identifizierung und Beurteilung des jeweiligen Organs genutzt werden kann (53,55).

6.2.2 Absorption

Durch die Teilchenauslenkung bei der Weiterleitung einer Ultraschallwelle durch Materie entsteht Reibung, ein Teil der eintreffenden Energie wird in Wärme übersetzt (53,55). Je hochfrequenter eine Ultraschallwelle ist desto mehr Teilchen werden in Bewegung versetzt und desto höher ist der Energieverlust (53,55). Daher sinkt mit steigender Frequenz die Eindringtiefe von Ultraschallwellen (53,55).

6.2.3 Interferenz

Interferenz entsteht wenn zwei oder mehrere Wellen aufeinandertreffen (53). Dies kann in unterschiedlichen Phasenlagen geschehen was zu einer Abschwächung derselben führt, oder in derselben Phasenlage auftreten, was eine Verstärkung zur Folge hat (53).

6.3 Schallwellengenerierung

Zur Erzeugung von Ultraschallwellen wird auf die Fähigkeit von piezoelektrischen Kristallen, sich bei der Anwesenheit elektrischer Spannung zu verformen, zurückgegriffen (53,55,56). Die Richtung und der Grad der Verformung hängt von der Polarität und Höhe der Spannung ab, bei Verwendung von Wechselstrom kommt es zur periodischen Verformung der piezoelektrischen Kristalle (53,55,56). Durch die Verformung werden Schallwellen generiert (53,55,56). Dank der Umkehrbarkeit dieses Effekts wird bei passiver Verformung des Kristalls durch eintreffende Echos eine Spannung in dem Kristall erzeugt, welche abgeleitet und im Rahmen der Bilderzeugung analysiert werden kann (53,55,56). Dadurch fungieren moderne Ultraschallköpfe sowohl als Sender als auch Empfänger von Ultraschallwellen (53,55,56).

In Kapitel 6.8 *Schallköpfe* werden die gängigen Ultraschallköpfe einzeln besprochen. Ihnen allen gemein ist im Aufbau die Verwendung eines Dämpfungskörpers und einer Anpassungsschicht (53,55). Variabel ist die Anzahl und geometrische Anordnung der verwendeten piezoelektrischen Kristalle (53,55). Der Dämpfungskörper liegt hinter den piezoelektrischen Kristallen und verhindert ein Nachschwingen dieser wodurch die Auflösung des Schallkopfes erhöht wird (53,55). Für eine bessere Ankopplung des Schallkopfes an das zu untersuchende Gewebe sorgt die Anpassungsschicht, zusätzlich sollte der Impedanzunterschied zwischen Luft und Hautoberfläche der zu untersuchenden Person durch die Verwendung eines Ultraschallgels ausgeglichen werden (53,55).

Die erzeugten Ultraschallwellen lassen sich anhand ihrer Form und ihres Abstands vom Ultraschallkopf in drei verschiedene Zonen einteilen (siehe Abbildung 15) (55,56).

Nahfeld: diese schallkopfnaheste Zone ist stark durch Interferenz der rückläufigen Echos geprägt (55,56). Dadurch entsteht ein ungleichmäßiges Bild, dieser Effekt ist bei Konvex- und Sektorschallköpfen in höherem Maße zu finden als bei Linearschallköpfen (55,56). Das absolute Nahfeld ist diagnostisch kaum verwertbar (55).

Fokuszone: die Fokuszone beschreibt den taillierten Abschnitt des Ultraschallstrahls (55,56). Hier finden sich sowohl die höchste Ultraschallstärke als auch die höchste Auflösung, daher sollte stets versucht werden die zu untersuchende Struktur in der Fokuszone zu platzieren (55,56).

Fernzone: der schallkopffernste Bereich zeichnet sich durch absinkende Schallintensitäten und im Falle der Konvex- und Sektorschallköpfe auch durch eine Divergenz der Ultraschallstrahlen aus (55,56). Dadurch ist die Fernzone für eine genaue Evaluierung eher ungeeignet (55,56).

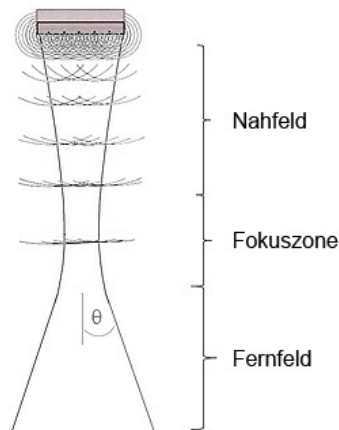


Abbildung 15: Ausbreitung generierter Schallwellen (57)

6.4 Bildaufbau/ Modi

Wie im vorherigen Kapitel bereits besprochen handelt es sich bei dem durch den Ultraschall generierten Bild um eine Darstellung der Impedanzunterschiede einzelner Strukturen (53)(56). Dies darf nicht mit einer anatomischen Abbildung verwechselt werden, denn bei einem mangelnden Unterschied der Gewebedichte kann es vorkommen, dass Strukturen wie Metastasen oder ähnliches im Ultraschall nicht detektiert werden können (55).

Zur Generierung des endgültigen Ultraschallbildes kommt es durch Verwendung des Puls-Echo-Prinzips (53,55,56). Nach Aussendung eines Impulses durch den Ultraschallkopf wechselt dieser in den Empfangsmodus (>99% der Arbeitszeit) (53,55,56). Bei bekannter Schallgeschwindigkeit C kann über das seit Aussendung des Impulses vergangene Zeitintervall die Entstehungstiefe des Echos berechnet werden (53,55,56). Die Pulsrepetitionfrequenz (PRF) beschreibt die Anzahl der pro Sekunde emittierten Ultraschallimpulse (53).

Zur Bilddarstellung stehen je nach Anforderung verschiedene Modi zur Verfügung (53,55).

6.4.1 A-Mode

Der A-Mode ist die ursprünglichste und einfachste Verwendung des Ultraschalls (53,55). Die eingehenden Echos werden auf einem Oszillographen zur Darstellung gebracht, die daraus resultierende Kurve entspricht der mit dem Schallkopf angepeil-

ten Achse durch das Gewebe (53,55). Heutzutage ist diese Untersuchungsmethode bis auf einige wenige Ausnahmen (z.B. Echoenzephalographie zur Detektion eines Mittellinienshifts bei Subduralhämatom) obsolet (53,55).

6.4.2 B-Mode

Beim B-Mode handelt es sich um eine zweidimensionale Abbildung, auch Brightness-Mode genannt (53,55,56). Die Tiefe der registrierten Signale werden nach dem Puls-Echo-Prinzip ausgewertet, zusätzlich wird die eintreffende Schallintensität erfasst (53,55). Die Helligkeit der resultierenden Bildpunkte entspricht der Schallintensität, wobei Weiß willkürlich der höchsten und Schwarz der niedrigsten Schallintensität zugeordnet wird (53,55).

Die dynamische Abbildung im B-Mode kommt durch die sich kontinuierlich wiederholende Abtastung des Schallfensters zustande (53,55). Ab einer Bildwiederholungsfrequenz von 100 Hz wird von *Real-Time* Sonographie gesprochen (53,55).

6.4.3 M-Mode

Der Motion-Mode wird zur Abbildung, Messung und Quantifizierung der Bewegung einzelner Strukturen, besonders in der Kardiologie, herangezogen (53,55,56). Mit einem eindimensionalen Ultraschallstrahl wird die gewünschte Struktur (über den B-Mode) erfasst und deren Exkursionen entlang einer Zeitachse abgebildet (53,55). Dadurch lassen sich Beschleunigung und maximaler Bewegungsumfang dieser ermitteln (53,55).

6.4.4 3D & 4D Sonographie

Um eine dreidimensionale Darstellung zu erhalten, werden mehrere parallele zweidimensionale Schnittbilder zu einem Volumendatensatz verrechnet (53). Der Vorteil dieser Darstellungsart ist die ‚*chirurgische Sicht*‘ auf die betreffende Struktur und die Möglichkeit willkürlich ausgewählte Raumebenen dezidiert zu untersuchen (53).

Durch Speicherung der Daten ist eine Offline-Analyse, Post-Processing wie auch die Verwendung der Telemedizin möglich (53). Die Grenzen der 3D-Sonographie ist der Rechenleistung des Gerätes und der verwendeten Software geschuldet (53).

Bei einer 4D-Analyse werden die dreidimensional erhobenen Daten im Verhältnis zur Zeit, welche die 4. Dimension darstellt, abgebildet (53).

6.5 Doppler-Verfahren

Das Doppler-Verfahren ist nach seinem Erstbeschreiber Christian Johann Doppler benannt und beschreibt die wahrnehmbare Frequenzänderung im Zusammenhang mit der Änderung der räumlichen Bezugspunkte von Schallquelle und –Empfänger (53,56). Der Ausdruck Dopplershift oder Dopplerfrequenz beschreibt den Unterschied zwischen der gesendeten und der empfangenen Schallfrequenz (53,56). Die Höhe des Frequenzunterschieds ist proportional zur Geschwindigkeit in der sich Sender und Empfänger im Verhältnis zueinander bewegen (56).

Der Blutfluss wird entsprechend seiner Flussrichtung als positiv, wenn er zur Empfangssonde hin fließt, oder als negativ bei Bewegung in die Gegenrichtung bezeichnet (53).

Klinische Bedeutung hat das Doppler-Verfahren zur Darstellung und Quantifizierung von Flussrichtung und Geschwindigkeit des Blutes intravasal und intrakardial (53,56). In diesem Fall sind Sender und Empfänger der Ultraschallwellen ortsständig und in Form einer Stiftsonde oder eines Ultraschallkopfes vereint, es wird die relative Bewegung eines Reflektors (Erythrozyt) erfasst (53,56).

Die berechnete Flussgeschwindigkeit ist stark vom eingestellten Einschallwinkel abhängig, je größer er ist desto mehr ist die zurück gelegte Distanz zwischen Sender, Empfänger und Reflektor verfälscht (53,56). Dies liegt an dem sich vermeintlich nicht verändernden Abstandes zwischen Schallsonde und Erythrozyt bei orthogonaler Anlotung eines Blutstroms (53).

Tabelle 10: *Abhängigkeit der Dopplerfrequenz vom Einschallwinkel (53)*

Einschallwinkel α	Dopplerfrequenz Δf [kHz]	Abweichung [%]
0°	7,79	0
30°	6,75	13
45°	5,51	29
60°	3,9	50
90°	0	100

Da es sich beim physiologischen Blutfluss um eine laminare Strömung handelt und es im Verlauf des Herzzyklus zu Schwankungen des Blutflusses kommt ist das Ergebnis des Doppler- Verfahrens ein Strömungsgemisch (53). Hilfe bei der Auswertung dieses Konglomerats bietet die Fast-Fourier-Transformation (FFT) (53,56). Die FFT erfasst die einzelnen Strömungsgeschwindigkeiten und stellt sie als Bildpunkt mit spezifischen Helligkeitswert dar (53). Ein heller Bildpunkt entspricht dabei einer hohen Flussgeschwindigkeit, ein dunkler entsprechend einer niedrigen Flussgeschwindigkeit (53). Durch die mehrfache Erhebung der Dopplerfrequenz auf diese Weise kann wiederum die Flussrichtung ermittelt werden (53). Die resultierende Darstellung wird als Dopplerfrequenzspektrum bezeichnet, es handelt sich um ein Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm (53,56).

6.5.1 CW-Doppler

Ein Schallkopf im Betriebsmodus des *continuous wave*-Dopplers sendet und registriert fortlaufend Schallwellen (53,56). Aufgrund des fehlenden pulsatilen Charakters der Emission kann keine Berechnung der Laufzeit und damit der Tiefenzugehörigkeit der registrierten Echos vorgenommen werden (53,56). Dafür ist die Detektion sowohl sehr hoher wie auch sehr niedriger Flussgeschwindigkeiten möglich (53,56). Sie werden graphisch entsprechend ihrer Flussrichtung ober- oder unterhalb einer Baseline aufgetragen (53,56).

6.5.2 PW-Doppler

Der *pulsed wave*-Doppler arbeitet dem Puls-Echo-Prinzip nach, der Ultraschallkopf fungiert als Sender und Empfänger von Ultraschallwellen (53,55,56). Im B-Bild Modus wird der zu untersuchende Bereich ausgewählt, das sogenannte *Sample Volume* oder Messfenster (53,55,56). Die Analyse der ausgesendeten Ultraschallimpulse wird selektiv für das eingestellte Messfenster ausgewertet (53,55,56). Dazu wird die zu erwartende Laufzeit bei bekannter Untersuchungstiefe als Zeitfenster zur Registrierung und Verarbeitung der eintreffenden Echos angenommen, alle rückläufigen Signale außerhalb dieses Intervalls werden nicht berücksichtigt (53,55,56).

Nyquist-Grenze

Die Nyquist Grenze beschreibt im gepulsten Untersuchungsbetrieb die maximale verwendbare PRF zur korrekten Bilddarstellung (53,56). Für eine korrekte Darstellung sollte die PRF mindestens die doppelte Dopplerfrequenz betragen (53,56). Bei Verschiebungen dieses Verhältnisses zugunsten des Dopplershifts kommt es zum Phänomen des Aliasing, die gemessenen Geschwindigkeiten werden in diesem Fall entgegengesetzt ihrer eigentlichen Auslenkung aufgetragen (53,56).

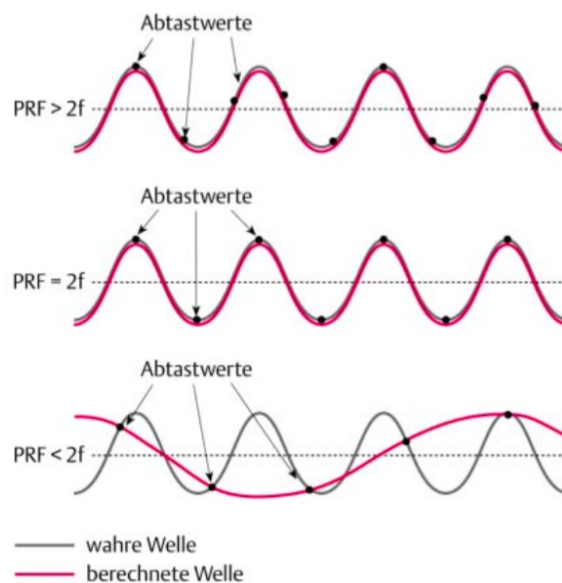


Abbildung 16: *Prinzip des Nyquist-Abtasttheorems* (55)
PRF = Pulsrepetitionfrequenz; f = Frequenz

6.5.3 Farbkodierte Duplex Sonographie (FCDS)

Die FCDS wird zur bildhaften Darstellung des Blutflusses intravasal und intrakardial verwendet (53,55,56). Es wird ähnlich dem PW-Doppler im B-Bild ein *Sample Volume* ausgewählt und nur Echos dieses Tiefenbereichs registriert (53,55,56). Zusätzlich werden diese rückläufigen Signale entsprechend ihrer Schallintensität und der ermittelten Flussrichtung in ein Farbschema übertragen (53,55,56). Rot bedeutet Fluss in Richtung des Schallkopfes, Blau steht für den sich entfernenden Blutfluss (53,55,56). Die Helligkeitsverteilung der farbigen Bildpunkte entspricht ihrer Signalintensität, was in diesem Fall mit der Flussgeschwindigkeit gleichzusetzen ist, je schneller der erfasste Blutstrom desto heller die Bildpunkte (53,55). Der Aliasing-Effekt bei Überschreitung der Nyquist-Grenze wird durch die Verwendung von gelben

und grünen bis weißen Bildpunkten verdeutlicht (53,56). Wie alle Doppler-Verfahren ist auch die FCDS stark winkelabhängig (53).

Durch Verwendung der FCDS kann auch der Blutfluss in im B-Bild nicht erkennbaren Gefäßen dargestellt werden (55).

6.6 Artefakte

Artefakte im Ultraschall haben meistens einen physikalischen Hintergrund oder kommen aufgrund mangelhafter Geräteeinstellungen zustande (53,55).

Für die Generierung des Ultraschallbildes wird von idealen physikalischen Voraussetzungen sowie konstanten und einheitlichen Eigenschaften des Gewebes ausgegangen, die in der Realität jedoch Schwankungen unterliegen (siehe Kapitel 6.2 *Schallwellen und deren Interaktionen im Gewebe*) (53,55). Obwohl sie keinem anatomischen Korrelat entsprechen, können einige Artefakte auch diagnostisch genutzt werden (53)(55). Im Folgenden werden einige der häufigsten, auch diagnostisch nutzbaren Artefakte besprochen.

6.6.1. Distaler Schallschatten

Dieser Begriff beschreibt den weniger echodichten Bereich distal von Strukturen, welche entweder den eintreffenden Schall stark absorbieren oder zu ihrer Umgebung einen hohen Impedanzunterschied aufweisen und dadurch einen Großteil des eintreffenden Ultraschalls reflektieren oder brechen (53)(55). Beides führt zu einer verminderten Schallintensität im nachfolgenden Bereich (53,55). Sollte eine starke Reflexion oder Brechung die Ursache der distalen Schallauslöschung sein ist ein heller Randsaum an der proximalen Grenzfläche der betreffenden Struktur erkennbar, im Falle der gesteigerten Absorption fehlt dieser (55).

6.6.2 Distale Schallverstärkung

Strukturen mit geringer Absorptions- und Reflexionspotenz, wie beispielsweise flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, führen zu einer verminderten Abschwächung des Ultraschallimpulses (53,55). Dadurch erscheint der distale Bereich von ihnen, bei optimalen Geräteeinstellungen (siehe Kapitel 6.7.2 *Time Gain Control (TGC)*), echoreicher als das umliegende Gewebe (53,55).

6.6.3 Randschatten/ laterales Schattenzeichen

Beim lateralen Schattenzeichen handelt es sich um ein Brechungsartefakt (53,55). Ultraschallimpulse welche im seitlichen Bereich auf die Oberfläche der betreffenden Struktur auftreffen werden entsprechend ihres Einfallswinkels in die Umgebung gebrochen (53,55). Daraus resultiert ein echoarmes Areal in Verlängerung der Außen Grenzen (53,55).

Weitere mögliche Artefakte wären das Schichtdickenartefakt, das Laufzeitartefakt oder geometrische Verzeichnung, das Spiegelartefakt, das Nebenkeulenartefakt und das Reverberationsartefakt (53,55).

6.7 Bildoptimierung

Prinzipiell sollte die Optimierung des Ultraschallbildes während des Untersuchungsganges und vor der Dokumentation, ob digitale Datenspeicherung oder per Ausdruck, erfolgen (53). Dazu stehen mehrere Optionen zur Verfügung, einige werden hier besprochen.

6.7.1 Vergrößerung

Durch Änderung des Schreib- oder Lesezooms besteht die Möglichkeit einzelne Strukturen größer aber auch detaillierter darzustellen (53).

6.7.2 *Time Gain Control* (TGC)

Die tiefenabhängige Schallverstärkung sorgt für die Angleichung der Amplituden aus verschiedenen Tiefenarealen, sodass homogene Strukturen auch als solche abgebildet werden können (53,55,56).

6.7.2 Fokussierung

Die Auflösung (Mindestabstand zwischen zwei benachbarten Strukturen, um sie als getrennt abzubilden) korreliert mit der Breite des Ultraschallstrahls (53,55). Je schmaler das Strahlenbündel desto höher ist die Auflösung (53,55). Mithilfe optischer Linsen kann die taillierte Fokuszone des Ultraschallbündels auf die zu evaluierenden

Strukturen gelenkt werden (53). Zur weiteren Optimierung kann auch der Empfangsfokus tiefen-adaptiert werden (53).

6.7.3 *Tissue Harmonic Imaging*

Durch die Reflexion der Ultraschallwellen im Gewebe kommt es zur Entstehung von rückläufigen Schallwellen unterschiedlicher Amplituden und Frequenzen (53,56).

Sollten die Ultraschallwellen im selben Frequenzbereich registriert wie emittiert werden, führt dies zu Artefakten besonders im Bereich der Oberschwingungen (53,56).

Schallköpfe in Verwendung des *Tissue Harmonic Imaging* gleichen dies durch einen höheren Empfangsbereich (3-5 MHz im Vergleich zu 1,5-2,5 MHz) aus (56). Durch Verwendung dieser Bildoptimierungsoption wird der Bildkontrast erhöht (53).

6.8 Schallköpfe

Entsprechend der Anordnung und Ansteuerung der piezoelektrischen Kristalle sowie der unterschiedlichen verwendeten Ultraschallfrequenzen werden mehrere Ultraschallköpfe (*Transducer, Array*) unterschieden (53,56).

6.8.1 Linearschallkopf (*Linear Array*)

Die piezoelektrischen Kristalle des Linearschallkopfes sind in einer Geraden ausgerichtet (53,55). Sie werden einzeln oder gruppiert sequentiell angesteuert, die dabei entstehenden Ultraschallstrahlen verlaufen parallel in das Gewebe, werden aber zu Zwecken der Bildoptimierung (siehe Kapitel 6.7 *Bildoptimierung*) meist mithilfe einer akustischen Linse fokussiert (53,55). Der verwendete Frequenzbereich liegt zwischen 5 und 23 MHz (53).

6.8.2 Konvexschallkopf (*Curved Array*)

Der Konvexschallkopf verfügt ebenfalls über eine lineare Anordnung der piezoelektrischen Kristalle, allerdings entlang einer nach außen gewölbten Fläche mit Abnahme der Anordnungsdichte nach lateral (53,55). Dadurch fächern sich die Ultraschallimpulse in ihrem Verlauf auf und erlauben eine weitläufige Darstellung der schallkopf-

fernen Strukturen bei tiefenabhängig abnehmender Auflösung (53,55). Diese Schallköpfe arbeiten in einem Frequenzbereich von 3 bis 7 MHz (53).

6.8.3 Sektorschallkopf

Der Sektorschallkopf besitzt einen kleineren Durchmesser und damit auch weniger ansteuerbare Elemente wie die beiden erstgenannten Sondentypen (53). Damit eignet er sich besonders zum Einsatz bei räumlich begrenzten Schallfenstern (interkostal, transvaginal, transrektal) (53). Die Generierung des typischerweise fächerförmigen Ultraschallbildes kann einerseits durch die gestaffelte elektrische Ansteuerung oder durch mechanische Auslenkung gewährleistet werden (53,55).

Die mechanischen Sektorschallköpfe besitzen entweder eine Vielzahl rotierender Kristalle (Rotorprinzip) oder einen schwingenden piezoelektrischen Kristall (Whobbleprinzip) (53,55). Aufgrund ihrer mechanischen Trägheit ist ein schneller Wechsel zwischen den einzelnen Untersuchungsmodi nicht möglich (53).

Infolge hoher Interferenzen im absoluten Nahfeld sind Sektorschallköpfe zu dessen Beurteilung nicht geeignet (55).

6.8.4 *Phased Array*

Seines Aufbaus nach ähnelt der *Phased Array* dem Linearschallkopf, obwohl er den Dimensionen nach meist kleiner ist (53,55). Der Unterschied liegt in der wellenförmigen Ansteuerung der einzelnen piezoelektrischen Kristalle wodurch es zur Erzeugung nicht-orthogonaler Winkel und damit zu einem fächerartigen Ultraschallbild (Sektorwinkel 80-90°) kommt (53,55). Die verwendete Ultraschallfrequenz beträgt 2-7 MHz (53).

6.9 PatientInnensicherheit

Da die Ultraschallimpulse in Interaktion mit dem bestrahlten Gewebeareal treten ist die potentielle Reaktion eine zentrale Frage der PatientInnensicherheit. Zu berücksichtigen sind thermische und mechanische Effekte (53,55).

6.9.1 Mechanische Effekte

Wie in Kapitel 6.2 *Schallwellen und deren Interaktionen im Gewebe* erwähnt, besitzt die Ultraschallwelle zwei Phasen, in der Kavitationsphase kann es durch Sog auf das umliegende Gewebe zur Bildung mikroskopisch kleiner Hohlräume kommen (53,55). Durch einen negativen Druckimpuls können diese Bläschen implodieren und damit sowohl einen starken Druck- wie auch Temperaturanstieg verursachen, der eine Destruktion der Zellstruktur bewirken kann (vorübergehende Kavitation) (53)(55).

6.9.2 Thermische Effekte

Durch die Absorption (siehe Kapitel 6.2.2 *Absorption*) der Ultraschallimpulse im Gewebe wird die eingebrachte Energie, zu einem gewebspezifischen Teil, in Wärme umgewandelt (53,55). Das physiologische Temperaturoptimum des menschlichen Organismus ist an enge Grenzen gebunden (53). Eine Temperaturerhöhung von 2,5° Celsius oder mehr kann eine ernstzunehmende und dauerhafte Schädigung des Gewebes hervorrufen (53).

Der Effekt der Absorption steigt proportional mit der Dichte des Gewebes, der verwendeten Ultraschallfrequenz und dem Grad der Fokussierung (53,55).

Bisher konnte kein schädlicher Effekt durch Ultraschallstrahlen nachgewiesen werden, wobei sich ein solcher Nachweis auch wegen der eventuell nur partiellen, zellulären Schädigung als schwierig gestaltet (53).

Obwohl somit die Möglichkeit der potentiell unbedenklichen Nutzung des Ultraschalls und der beliebig häufigen Reproduktion zur Verfügung steht, sollte dennoch jede Anwendung dem ALARA Prinzip (*as low as reasonably achievable*) folgen (53,55).

7 Assessment RVOT

Die echokardiographische Evaluation des rechten Ventrikels ist ein anspruchsvolles Unterfangen (7,8,28). Geschuldet ist dies seiner größtenteils retrosternalen Lage und seiner uneinheitlichen, dreidimensionalen Form (siehe Kapitel 3.5.2 *Rechter Ventrikel*) (7,8,28). Aufgrund seines anatomischen Aufbaus und seiner Ausrichtung im mittleren Mediastinum ist der rechte Ventrikel in seiner Gesamtheit nicht in einem einzelnen echokardiographischen Schnitt abzubilden (28). Die Identifizierung des rechten Ventrikels erfolgt anhand seiner morphologischen Charakteristika (siehe Tabelle 2) und nicht zwangsläufig aufgrund seiner topographischen Lage, da diese variieren kann (2,12,15). Ferner ist die Festlegung der Ventrikelgrenzen durch die kräftigen Trabekel, besonders im apikalen Bereich, erschwert (7). Durch häufig auftretende Interferenzen im Nahfeld wird die Beurteilung besonders des RVOT bei der transthorakalen Echokardiographie behindert (8). Bei der Erhebung und Beurteilung der verschiedenen Größen- und Funktionsparameter des rechten Ventrikels ist zu bedenken, dass ein Großteil von ihnen von der end-diastolischen Ventrikelfüllung abhängig ist (7,8,28).

Das *cardiac* MRT stellt den Goldstandard zur Beurteilung des rechten Ventrikels dar (1,7,10). Im routinemäßigen, klinischen Alltag wird die Echokardiographie aufgrund der geringeren Kosten und der flächendeckenderen Verfügbarkeit als Untersuchungsmethode vorgezogen (54). Anwendung findet das *cardiac* MRT sollte die echokardiographische Beurteilung insuffizient sein sowie selektiv als Verifizierungsschritt vor Therapieeinleitung in Spezialfällen (54).

Obwohl die Echokardiographie sowohl transthorakal, transösophageal wie auch intrakardial durchgeführt werden kann (siehe Kapitel 5.2.3 *Klinik eines ASD II*), beziehen sich die folgenden Beschreibungen der einzelnen Schallfenster und Parameter auf die transthorakale Echokardiographie (TTE).

In der Kardiologie wird aufgrund des beschränkten interkostalen Schallfensters für die transthorakale Echokardiographie routinemäßig ein Sektorschallkopf verwendet (21,36). Im klinischen Alltag erfolgt die Auswahl der Schallkopfgröße, angepasst an das Körpergewicht und die Körpergröße der PatientInnen (36).

7.1 Schallfenster

Die Auswahl eines geeigneten Schallfensters ist für die Validität und die Reproduzierbarkeit der erhobenen Parameter essentiell (15,28). Im Folgenden werden die gängigen Schallfenster zur Evaluation des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) besprochen.

7.1.1 Parasternal lange Achse

Der Schallkopf wird im zweiten oder dritten Interkostalraum (ICR) links, lateral des Sternums aufgesetzt (56). Der Winkel ist dabei nahezu orthogonal und weist zur Wirbelsäule (56). Die Ausrichtung des Schallkopfes erfolgt an einer gedachten Linie zwischen der linken Hüfte und der rechten Schulter der zu untersuchenden Person (56).

Schallkopfnah zeigt sich der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt, anterior begrenzt von der freien Wand des rechten Ventrikels und dorsal durch das Septum interventriculare (7,10,12,22,54). An den RVOT schließen sich der linke Ventrikel und das linke Atrium an, schnittbildabhängig sind Aorten- und Mitralklappe darstellbar (7,12,15,54). Die schallkopferne Begrenzung bildet die freie Wand des linken Ventrikels sowie das linke Atrium (7,12,15,54).

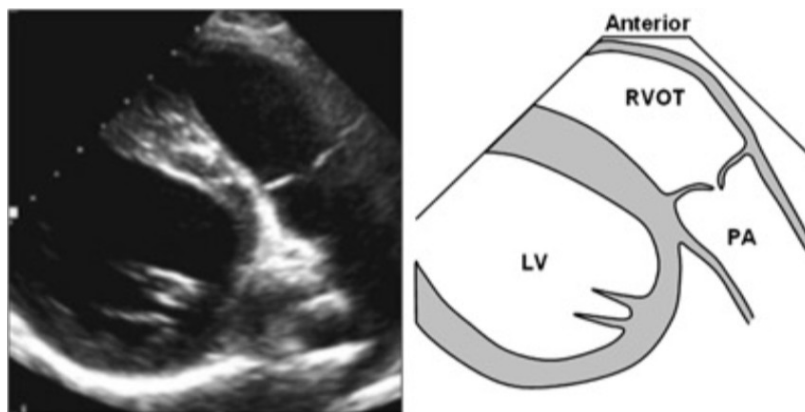


Abbildung 17: *parasternal lange Achse* (15)
 LV = linker Ventrikel; RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt;
 PA = Pulmonalarterie

7.1.2 Parasternal kurze Achse

Durch Drehung des Ultraschallkopfes um 90°, entsprechend des Uhrzeigersinns aus der Position der parasternal langen Achse, wird die parasternal kurze Achse generiert (56).

Die erste schallkopfnahere Struktur ist die Wand des rechten Ventrikels an ihrem Übergang zwischen dem inferioren (kaudal) und dem anterioren (kranial) Abschnitt dieser (7,12,15,54). In der Mitte des Schnittbildes findet sich die Aortenklappe, deren Mercedesstern-förmige Struktur bei Klappenschluss erkennbar ist (7,12,15,54). Darüber liegt sich (schallkopfnah) der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit seinem kranialen Übergang in den Truncus pulmonalis mit zwischengeschalteter Pulmonalklappe (7,12,15,54). Im kaudalen Bildabschnitt befinden sich Anteile des rechten Ventrikels und des rechten Atriums, dazwischen ist die Trikuspidalklappe auszumachen (7,12,15,54). Das linke Atrium begrenzt den schallkopffernen Bildabschnitt (7,12,15,54).

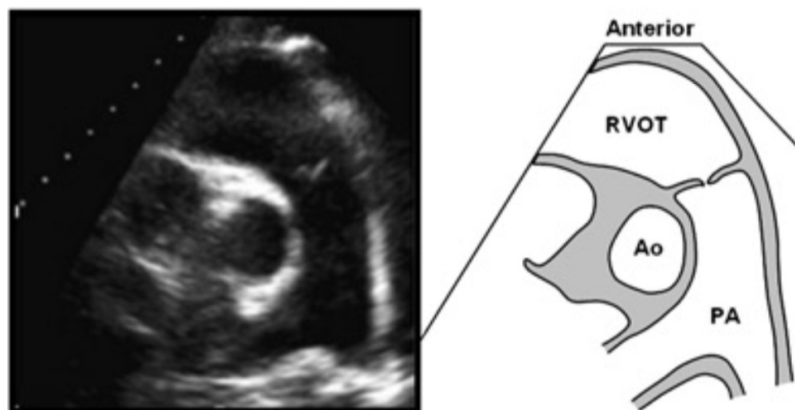


Abbildung 18: *parasternal kurze Achse* (15)
 RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; Ao = Aortenwurzel/ Aorta;
 PA = Pulmonalarterie

Diese Schnittbildebene eignet sich zur Ermittlung des RVOT *diameter*, des RVOT *Velocity Time Integral*, der RVOT *Systolic Excursion* und des RVOT *Fractional Shortening* (1,2,15,21–23,36,58–60). Auch die Ermittlung des *pulmonary annulus diameter* und des Kalibers des Truncus pulmonalis proximal der Bifurkation ist möglich (15,28). Ebenfalls ist die Erhebung des *Tricuspid Regurgitation Velocity* (TRV) zur nicht-invasiven Bestimmung des mPAP in dieser Ansicht durchführbar (1,2,7,21,36,54,61).

7.1.3 Modifizierter 4 Kammerblick

Der modifizierte 4 Kammerblick wurde zur optimierten Beurteilung des rechten Ventrikels entwickelt, ist aber bisher weniger standardisiert als der apikale 4 Kammerblick (10,15,28). Von diesem, im 4./ 5. ICR links medioclavicular im Bereich des Herzspitzenstoßes, ausgehend, wird der Ultraschallkopf nach medial in Richtung des Sternums verschoben (10,15). Damit stellt der modifizierte 4 Kammerblick eine Annäherung zwischen dem apikalen 4 Kammerblick und der parasternal kurzen Achse dar (10,15).

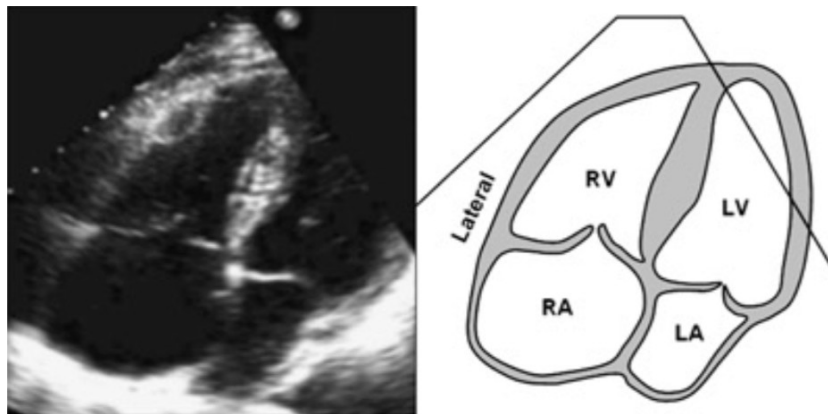


Abbildung 19: *modifizierter 4 Kammerblick* (15)

RV = rechter Ventrikel; RA = rechtes Atrium; LV = linker Ventrikel; LA = linkes Atrium

7.1.4 Subkostales/ Subxiphoidales Fenster

Der Schallkopf wird kaudal des Xiphoids im epigastrischen Winkel angesetzt und das linke Schulterblatt der zu untersuchenden Person angepeilt (56).

Im subkostalen Schallfenster werden alle 4 Herzhöhlen abgebildet (7,12,15,54). In der rechten Bildhälfte befinden sich das linke Atrium und der linke Ventrikel, in der linken Bildhälfte die rechten Herzhöhlen (7,12,15,54). Trikuspidal- und Bikuspidalklappe sind im Crux cordis erkennbar (7,12,15,54). Die schallkopf-nahste Struktur ist der rechte Ventrikel mit seinem inferioren Wandabschnitt (7,12,15,54).

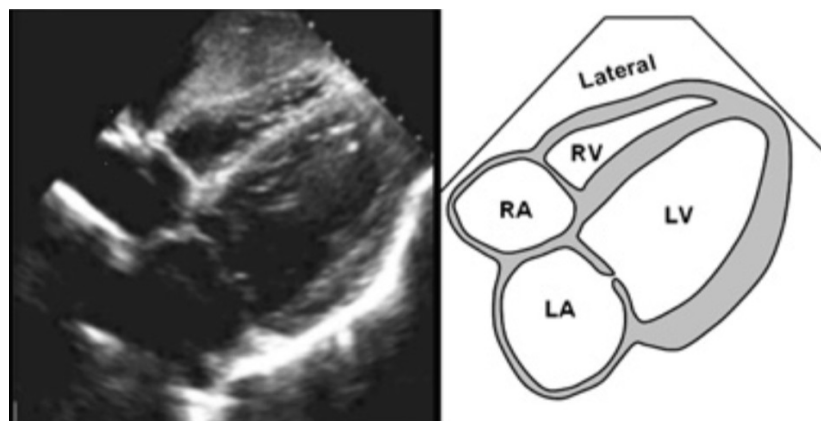


Abbildung 20: *subkostales Fenster* (15)

RV = rechter Ventrikel; RA = rechtes Atrium; LV = linker Ventrikel; LA = linkes Atrium

Der Vorteil dieses Fensters besteht in der Eliminierung potentieller Artefaktquellen (luftgefülltes Lungengewebe, Rippen) (56). Bei beatmeten PatientInnen oder solchen mit einem Lungenemphysem stellt sie oft die einzig praktikable Schalloption (TEE) dar (56).

7.2 RVOT Parameter

Zur klinischen Beurteilung der Größe und der Funktion des RVOT stehen mehrere Parameter zur Verfügung (1,2,15,21–23,36,58–60): RVOT *diameter*, RVOT *systolic excursion* (RVOT SE), RVOT *velocity time integral* (RVOT VTI).

Da das Herz und seine Höhlen den periodischen Schwankungen des Herzzyklus von Kontraktion und Entspannung unterworfen sind, ist die Angabe des Messzeitpunktes bei jedem erhobenen Wert für seine Interpretation von zentraler Bedeutung (49).

Gewöhnlich werden die unterschiedlichen Messungen end-systolisch oder end-diastolisch durchgeführt (49). Definiert über ein parallel abgeleitetes EKG entspricht der end-diastolische Zeitpunkt dem Beginn der R-Zacke (49). ‚End-systolisch‘ lässt sich einerseits über das Zeitintervall kurz vor der Öffnung der Trikuspidalklappe und andererseits als Zeitpunkt zum Ende der T-Welle definieren (49).

7.2.1 Right Ventricular Outflow Tract Diameter (RVOT diameter)

Der Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstraktes kann sowohl in der parasternal langen wie auch kurzen Achse gemessen werden (2,15). Die parasternal kurze Achse bietet sich dafür eher an, da außer der Größenevaluation auch gleichzeitig die Funktionsanalyse durch Vermessung der RVOT SE (siehe Kapitel 7.2.2 *Right Ventricular Outflow Tract Systolic Excursion* (RVOT SE)) erhoben werden kann (36,58).

Nach Einstellung des RVOT in der parasternal kurzen Achse wird der endokardiale Abstand zwischen anterior Wand des rechten Ventrikels und dem Septum aorticopulmonale vermessen (22,36,58,59). Dabei ist darauf zu achten, dass die Endokardgrenze möglichst orthogonal angelotet wird (22,36,58,59).

Der RVOT *diameter* kann an zwei Positionen bestimmt werden; beim RVOT *proximal diameter* dient der Annulus fibrosus der Aortenklappe als Referenzpunkt (22,36,58). Der RVOT *distal diameter* wird knapp proximal der Basis der Pulmonalklappe ermittelt (22,59). In beiden Fällen wird die Messung end-diastolisch durchgeführt (22,36,58).

Loiske et. al konnten in ihrer 2010 veröffentlichten Studie belegen, dass der RVOT *proximal diameter* eine geringere Intra- wie auch Interobserver-Variabilität aufweist und so im klinischen Alltag den Vorzug erhalten sollte (22).

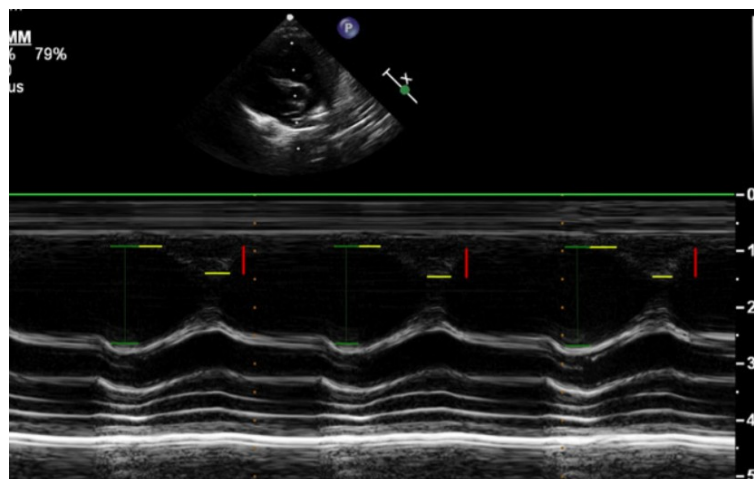


Abbildung 21: RVOT *diameter* (58)

Die weiße gestrichelte Linie gibt die Platzierung des M Mode Untersuchungsstrahls im Schallfenster der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Aortenwurzel wieder. Die horizontalen, grünen Markierungen entsprechen der endokardialen Oberfläche des RVOT, die Distanz zwischen ihnen entspricht dem RVOT *diameter*.

Das Ultraschallbild zeigt den RVOT eines herzgesunden 11-jährigen Probanden.

RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

7.2.2 Right Ventricular Outflow Tract Systolic Excursion (RVOT SE)

Hierbei handelt es sich um einen Funktionsparameter des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (2,23,36,54,58). Zur Bestimmung wird in der parasternal kurzen Achse ein M-Mode *Sample Volume* möglichst orthogonal zur endokardialen Oberfläche der anterioren RVOT-Wand auf Höhe der Aortenklappe gelegt (*endocardial leading edge method*) (2,23,36,54,58). Die Aufnahme der Exkursion erfolgt über 3-5 aufeinanderfolgende Kontraktionen wobei der Abstand der maximalen systolischen und diastolischen Auslenkung erfasst und gemittelt wird (2,23,36,54,58).

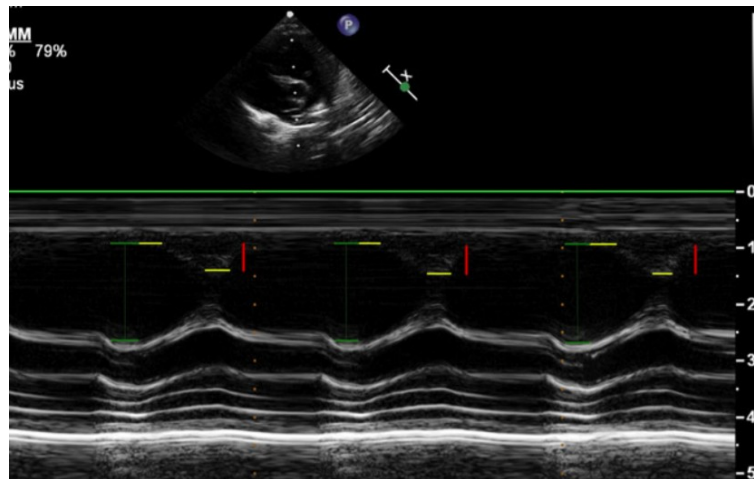


Abbildung 22: RVOT SE (36)

Die weiße gestrichelte Linie gibt die Platzierung des M Mode Untersuchungsstrahls im Schallfenster der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Aortenwurzel wieder. Die horizontalen, gelben Markierungen entsprechen der anterioren endokardialen Oberfläche des RVOT in Systole und Diastole. Die absolute Excursion (RVOT SE) der anterioren RVOT-Wand wird durch die vertikale rote Markierung dargestellt.

Das Ultraschallbild zeigt den RVOT eines herzgesunden 11-jährigen Probanden.

RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

7.2.3 Right Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral (RVOT VTI)

Auch der RVOT VTI wird in der parasternal kurzen Achse ermittelt (21,36,54,59,60).

Es wird ein *pulsed wave* Doppler verwendet, welcher knapp proximal der Pulmonalklappe mittig im Blutstrom platziert wird (21,36,54,59,60). Dabei ist auf eine genaue Ausrichtung des *Sample Volumes* im Blutstrom zu achten um die

höchstmöglichen Doppler-Geschwindigkeiten zu erhalten und die spektrale Dispersion auf ein Minimum zu begrenzen (36).

Das *Velocity Time Integral* entspricht der eingeschlossenen Fläche zwischen der Nulllinie und dem Umriss des Dopplersignals, die Berechnung übernimmt die im Ultraschallgerät integrierte Software (36). Die Messung erfolgt über 3-5 aufeinanderfolgende Herzzyklen deren Mittelwert bestimmt wird (54,59,60).

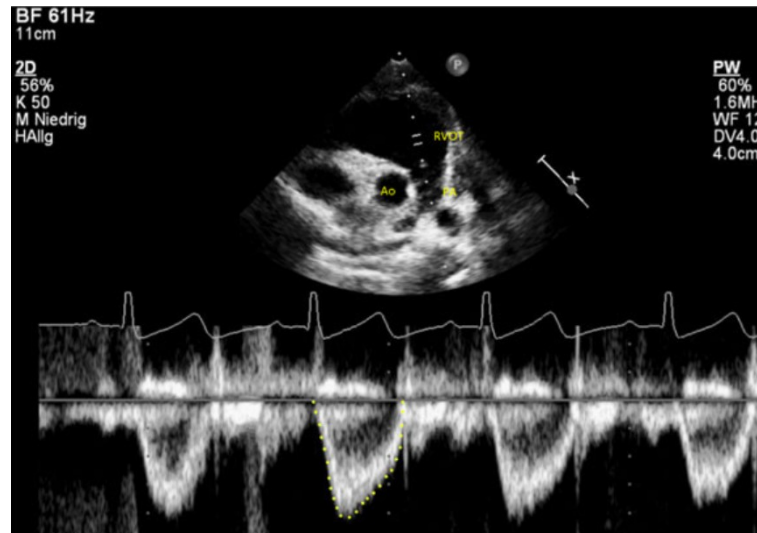


Abbildung 23: RVOT VTI (36)

Parasternal kurze Achse bei einem 8-jährigen ASD Patienten (moderates ASD II).

Die gelbe gepunktete Linie entspricht dem nach dem Blutstrom ausgerichteten PW Doppler Sample Volume knapp proximal der Pulmonalklappe. Der RVOT des Patienten ist vergrößert.

ASD = Atriumseptumdefekt; Ao = Aorta; PW = pulsed wave; PA = Pulmonalarterie; RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

8 Methodik

8.1 Ethikvotum

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und zugelassen (EK Nr.: 28-539 ex 15/16), alle gängigen nationalen und internationalen ethischen Forderungen und Richtlinien wurden bei ihrer Erstellung eingehalten. Ihre Erstellung folgte den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

Eine Pseudonymisierung erfolgte durch die Zuordnung einer fortlaufenden Nummer zu den personenbezogenen PatientInnen Daten. Eine in dieser Weise erstellte Excel Tabelle wurde für die weitere statistische Auswertung in IBM SPSS Statistics 25 übertragen. Projektfremde Personen hatten zu keiner Zeit Zugriff auf diese Dateien.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Auswertung bereits erhobener Messwerte handelt, wird für die eingeschlossenen Personen kein persönlicher Vorteil generiert. Da das Ziel die Evidenz- und Kostenoptimierung einer nicht-invasiven Untersuchungsmodalität ist, besteht die begründete Hoffnung, dass zukünftige Generationen Betroffener von dieser Studie profitieren werden.

Konflikte persönlicher oder finanzieller Natur liegen nicht vor.

8.2 PatientInnenkollektiv

Alle berücksichtigten Daten wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz in der Klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie (durch Prof. Köstenberger) im Rahmen von Routine-Echokardiographien erhoben.

Ein Mehraufwand entstand auf Seiten der PatientInnen nicht.

Die echokardiographische Evaluierung erfolgte im Falle von Säuglingen und Kleinkindern in den Armen einer anwesenden Bezugsperson wie auch auf der Untersuchungsliege. Das beruhigende Füttern per Flasche war möglich. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von Juni 2003 bis Juni 2015.

Einschlusskriterien: Aufnahme in die Studie fanden alle im erwähnten Untersuchungszeitraum vorstelligen pädiatrischen PatientInnen mit einem unverschlossenem mittelgroßen bis großen ASD II.

Ausschlusskriterien: Um potentielle Störfaktoren und Verzerrungen zu minimieren, wurden alle PatientInnen mit anderen Formen eines Vorhofseptumdefektes oder zusätzlichen kardialen Fehlbildungen von dieser Studie exkludiert. Ebenso wurden PatientInnen, welche außerhalb der Altersgrenze lagen und solche mit Thorax- und Wirbelsäulendeformitäten ausgeschlossen.

Aus dem in dieser Art erfassten PatientInnenkollektiv wurde für diese Diplomarbeit eine willkürliche Stichprobe von 64 ProbandInnen im Alter von zwei Tagen bis zum 18. Lebensjahr mit einem unverschlossenen mittelgroßen bis großen ASD nach Monfredi et. al (31) generiert und deren Untersuchungsergebnisse statistisch ausgewertet.

8.3 Messergebnisse

Die Untersuchung erfolgte durch Prof. Köstenberger unter Verwendung eines handelsüblichen Sonographiegerätes (Sonos iE33, Philips, Andover, MA, USA). Die Wahl der geeigneten Ultraschallsonde richtete sich nach PatientInnengröße und -gewicht (1-5, 8-3, 12-4 MHz Sektorschallkopf). Die erhobenen Messergebnisse und generierten Bilddateien wurden digital gespeichert, die Offline-Datenanalyse erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt unter Verwendung von Intellispace Cardiovascular Echo (Philips Medical Systems, Eindhoven, Niederlande).

Im Rahmen dieser Offline Analyse wurde von Prof. Köstenberger eine, durch die Zuordnung fortlaufender Nummern, pseudonymisierte Excel Tabelle aller in die Studie inkludierter PatientInnen erstellt.

Für alle Messungen wurde die parasternal kurze Achse als Schallfenster genutzt (36). Ein eigens erstellter strukturierter Leitfaden zu den einzelnen Untersuchungsschritten half die Variabilität der Messergebnisse zu minimieren (36). Zeitgleich zur

echokardiografischen Untersuchung wurden ebenfalls die Körpergröße, das Körpergewicht sowie die geplante Therapie, falls vorgesehen, erfasst.

Eine ausführliche Erläuterung der Messung des RVOT *diameter*, der RVOT SE sowie des RVOT VTI findet sich in Kapitel 7.2 *RVOT Parameter*.

8.4 Datenanalyse und Statistik

Zur statistischen Auswertung der PatientInnen Daten wurde IBM SPSS Statistics 25 verwendet. Einerseits erfolgte eine Gegenüberstellung anhand der untersuchten Parameter zwischen dem PatientInnenkollektiv und altersentsprechenden Normwerten herzgesunder Individuen. Die entsprechenden Daten wurden aus bereits publizierten Normwerttabellen übernommen (36). Des Weiteren wurden entsprechend der Defektgrößen drei willkürlich gewählte Untergruppen innerhalb des PatientInnenkollektivs gebildet und in derselben Art und Weise analysiert:

ASD Gruppe 1: Defektgröße ≤ 10 mm

ASD Gruppe 2: Defektgröße 11 – 19 mm

ASD Gruppe 3: Defektgröße ≥ 20 mm

Der Vergleich dieser Untergruppen zueinander zielte auf die Fragestellung inwiefern sich die Defektgröße bei Vorliegen eines ASD auf die untersuchten Parameter des RVOT auswirken und ob eine prognostische Aussagekraft besteht ab.

Zusätzlich wurde ebenfalls verglichen, ob die RVOT Parameter der PatientInnen je nach vorgesehener Therapie variieren. Dafür wurden die Optionen des interventionellen ASD Verschlusses (ASO), der operativen Sanierung und der einer konservativen Überwachung einander gegenübergestellt.

Therapie Gruppe 1: keine Therapie

Therapie Gruppe 2: ASO

Therapie Gruppe 3: OP

Zum Abschluss erfolgte der Vergleich nicht therapierter ASD PatientInnen (Therapie Gruppe 1) und PatientInnen der ASD Gruppen 1 und 2 mit herzgesunden ProbandInnen bezüglich der erhobenen Parameter.

Für alle Testungen wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

9 Ergebnisse

Das untersuchte PatientInnenkollektiv umfasste 64 Individuen (männlich $n = 29$ (45,31%), weiblich $n = 35$ (54,69%)) im Alter von 2 Tagen bis 18 Jahren (mean = $8,14 \pm 4,98$ Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 54 und 180 cm (mean = $126,02 \pm 31,35$ cm) und das Körpergewicht zwischen 3,5 – 80 kg (mean = $31,30 \pm 19,54$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen 0,23 und 1,99 m² (mean = $1,03 \pm 0,44$ m²). Die RVOT SE schwankte zwischen 0,35 und 2,37 mm (mean = $0,69 \pm 0,27$ mm) im PatientInnenkollektiv. Der RVOT *diameter* wies bei einer Schwankungsbreite von 0,123 – 4,5 cm einen Mittelwert von $2,86 \pm 0,69$ cm auf. Das RVOT VTI schwankte von 3,1 bis maximal 38,3 cm bei den untersuchten ASD PatientInnen (mean = $23,91 \pm 6,49$ cm). Die Defektgröße variierte von 7 bis 24 mm, im Mittel betrug sie $12 \pm 4,13$ mm.

In Tabelle 11 finden sich die Differenzen der altersspezifischen Mittelwerte der untersuchten RVOT Parameter des PatientInnenkollektivs sowie bereits publizierter Daten (36) herzgesunder Individuen. Betreffend den RVOT *diameter* und das RVOT VTI wurden stets höhere Messwerte im PatientInnenkollektiv festgestellt. Bei gleicher Varianz konnten keine signifikanten Abweichungen der RVOT SE im PatientInnenkollektiv festgestellt werden.

Tabelle 11: *Altersabhängige Differenzen der RVOT Parameter von ASD PatientInnen und der Normalbevölkerung (36)*

Alter	mean RVOT diame- ter (ge- sund)	mean RVOT diame- ter (ASD)	Diffe- renz (cm)	mean RVOT SE (ge- sund)	mea- n RVO T SE (ASD)	Diffe- renz (mm)	mean RVOT VTI (ge- sund)	mea- n RVO T VTI (ASD)	Diffe- renz (cm)	n (ASD)
0	x	1,67	x	x	0,39	x	x	17,48	x	5
1	x	1,91	x	x	0,46	x	11	7,37	-3,63	3
2	1,8	2,08	+0,28	0,47	0,48	+0,01	11,7	18,15	+6,45	2
3	1,9	2,48	+0,58	0,51	0,99	+0,48	12,4	23,35	+10,95	4
4	2	2,5	+0,5	0,55	0,55	-0	13,1	19,65	+6,55	2
5	2,1	2,55	+0,45	0,58	0,67	+0,09	13,9	21,6	+7,7	11
6	2,2	2,61	+0,41	0,61	0,63	+0,02	14,6	19,47	+4,87	3
7	2,3	2,93	+0,63	0,64	0,72	+0,08	15,3	24,12	+8,82	5
8	2,4	3,25	+0,85	0,67	0,77	+0,1	16	30,37	+14,37	3
9	2,5	3,27	+0,77	0,7	0,75	+0,05	16,8	26,45	+9,65	2
10	2,6	3,21	+0,61	0,73	0,67	-0,06	17,5	24,06	+6,56	5
11	2,7	3,34	+0,64	0,76	0,76	0	18,2	27,67	+9,47	6
12	2,7	2,93	+0,23	0,79	0,83	+0,04	19	25,2	+6,2	1
13	2,8	3,42	+0,62	0,81	0,75	-0,06	19,7	26,85	+7,15	2
14	2,9	3,97	+1,07	0,84	0,76	-0,08	20,4	33,8	+13,4	1
15	2,9	3,46	+0,56	0,87	0,82	-0,05	21,1	28,57	+7,47	3
16	3	3,96	+0,96	0,9	0,76	-0,14	21,9	33,53	+11,63	3
17	3,1	3,6	+0,5	0,92	0,96	+0,04	22,6	18,8	-3,8	2
18	3,1	3,84	+0,74	0,95	0,62	-0,33	23,3	37,9	+14,6	1
Va- rianz	0,18	0,46	x	0,02	0,02	x	15,05	49,6	x	x

RVOT diameter = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt; ASD = Atriumseptumdefekt; x = keine Messwerte vorhanden

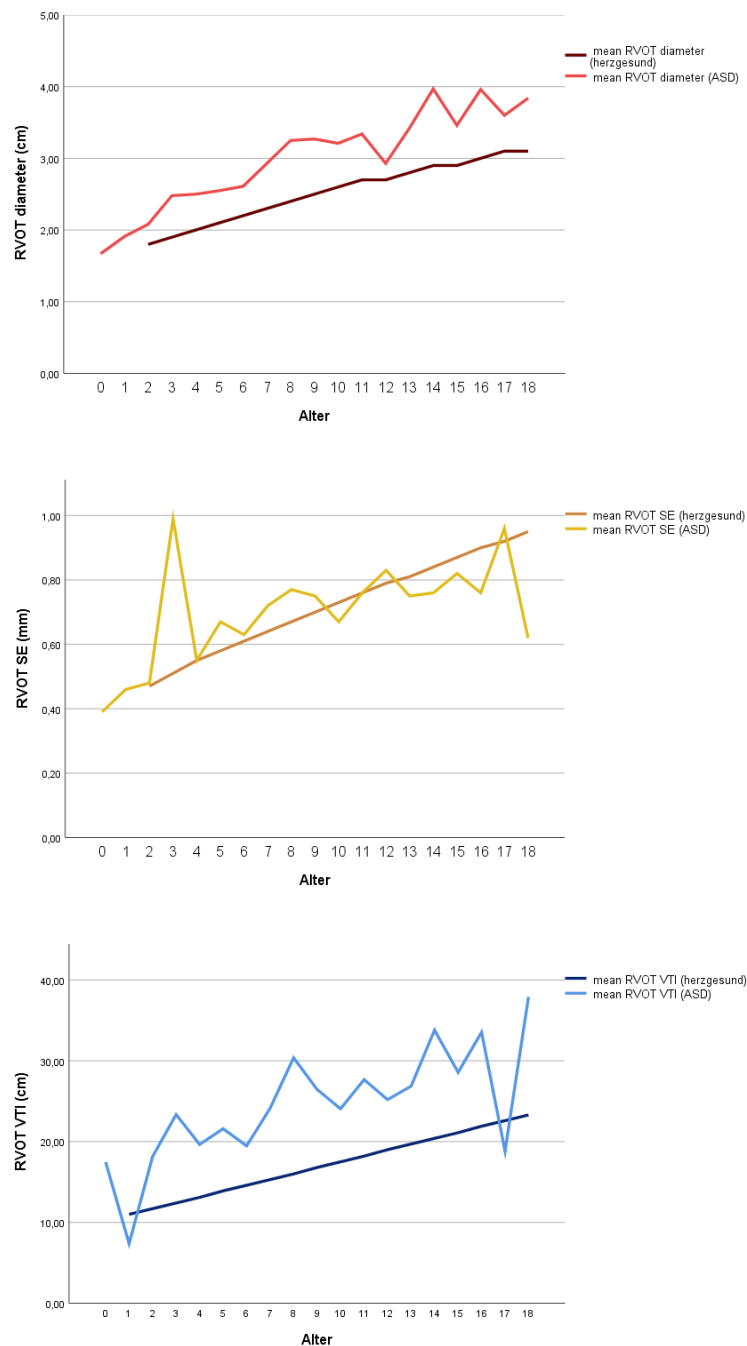


Abbildung 24: Altersabhängige Mittelwerte der RVOT Parameter im PatientInnenkollektiv und der Normalbevölkerung

RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt: ASD II = Vorhofseptumdefekt vom Secundum Typ

Entsprechend der Abbildung 24 wird ein altersabhängiger Progress der untersuchten RVOT Parameter beobachtet.

In der Regressionsanalyse findet sich ein relevantes r^2 im Falle des RVOT *diameter* ($r^2 = 0,73$) und des RVOT VTI ($r^2 = 0,31$). In Bezug auf die altersabhängige RVOT SE-Zunahme ergab sich ein Bestimmtheitsmaß von 0,097.

In der Regressionsanalyse der Defektgröße zum steigenden PatientInnenalter ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß im unteren Bereich ($r^2 = 0,254$), welches aber statistische Signifikanz erreicht ($p < 0,001$).

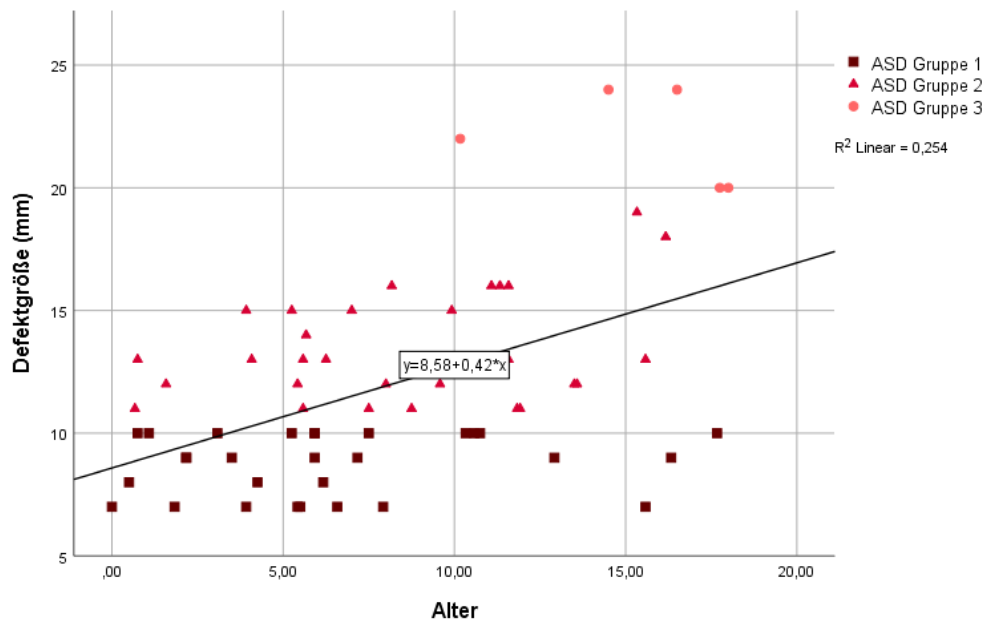


Abbildung 25: *altersabhängige Entwicklung der Defektgröße*
 ASD Gruppe 1: < 10 mm; ASD Gruppe 2: 11- 19 mm;
 ASD Gruppe 3: > 20 mm

9.1 Korrelation im PatientInnenkollektiv

Es wurde jeweils eine zweiseitige Signifikanzprüfung der Korrelation nach Pearson durchgeführt. Im Falle der Korrelation der Größenparameter (BW; BL; BSA) und des Alters mit den RVOT Parametern und der Defektgröße wurde stets eine signifikante positive Korrelation festgestellt. Die einzige Ausnahme bildet die RVOT SE in Bezug auf das Körpergewicht, wobei die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wurde ($p = 0,058$).

Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Pearson: Größenparameter (BW; BL; BSA) und Alter zu den RVOT Parametern und der Defektgröße

	RVOT SE	RVOT <i>diameter</i>	RVOT VTI	Defektgröße
Alter	r = 0,311 p = 0,012	r = 0,853 p < 0,001	r = 0,560 p < 0,001	r = 0,504 p < 0,001
Körpergewicht (BW)	r = 0,238 p = 0,058	r = 0,820 p < 0,001	r = 0,586 p < 0,001	r = 0,563 p < 0,001
Körpergröße (BL)	r = 0,326 p = 0,009	r = 0,867 p < 0,001	r = 0,558 p < 0,001	r = 0,471 p < 0,001
Körperoberfläche (BSA)	r = 0,275 p = 0,028	r = 0,852 p < 0,001	r = 0,585 p < 0,001	r = 0,535 p < 0,001

RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt; r = Korrelations Koeffizient nach Pearson

Die Korrelationsanalyse zwischen den RVOT Parametern und der Defektgröße ergab einen beständige positive, aber im Fall der RVOT SE statistisch nicht signifikante Korrelation (RVOT SE: r = 0,019/ p = 0,883; RVOT *diameter*: r = 0,649/ p < 0,001; RVOT VTI: r = 0,653/ p < 0,001).

Des Weiteren wurde eine positive, statistisch signifikante Korrelation zwischen der RVOT SE und dem RVOT *diameter* (r = 0,38; p = 0,002) sowie zwischen der RVOT SE und dem RVOT *diameter* (r = 0,697; p < 0,001) festgestellt.

Die Korrelation zwischen der RVOT SE und der RVOT VTI stellte sich als positiv aber statistisch nicht signifikant dar (r = 0,201; p = 0,112).

9.2 ASD Gruppen

Die Stichprobe der ASD Gruppe 1 umfasst 29 PatientInnen (männlich n = 12 (41,38%), weiblich n = 17 (58,62%)) im Alter von 2 Tagen bis 17 Jahren (mean = 6,43 ± 4,76 Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 54 und 175 cm (mean = 114,45 ± 30,45 cm) und das Körpergewicht zwischen 3,5 und 59 kg (mean = 23,83 ± 14,53 kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen 0,23 – 1,69 m² (mean = 0,86 ± 0,37 m²). Die

RVOT SE schwankte zwischen 0,35 und 2,37 mm (mean = $0,7 \pm 0,38$ mm). Der RVOT diameter wies bei einer Schwankungsbreite von 1,55 – 3,77 cm einen Mittelwert von $2,52 \pm 0,56$ cm auf. Das RVOT VTI schwankte von 3,1 bis maximal 30,3 cm bei den untersuchten ASD PatientInnen (mean = $20,24 \pm 5,47$ cm).

Das Kollektiv der ASD Gruppe 2 wird von 30 PatientInnen (männlich n = 14 (46,67%), weiblich n = 16 (53,33%)) im Alter von 8 Monaten bis 16 Jahren (mean = $8,57 \pm 4,28$ Jahre) gebildet. Die Körpergröße schwankte zwischen 65 und 175 cm (mean = $130,7 \pm 27,99$ cm) und das Körpergewicht zwischen 6,5 und 72 kg (mean = $33,41 \pm 19,1$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen 0,34 – 1,80 m² (mean = $1,08 \pm 0,42$ m²). Die RVOT *diameter* schwankte zwischen 1,23 und 3,72 cm (mean = $2,99 \pm 0,6$ cm). Die RVOT SE wies bei einer Schwankungsbreite von 0,37 – 3,72 cm einen Mittelwert von $0,69 \pm 0,15$ mm auf. Das RVOT VTI variierte von 14,3 bis maximal 36,0 cm (mean = $25,65 \pm 4,89$ cm).

Die ASD Gruppe 3 beinhaltete 5 PatientInnen (männlich n = 3 (60%), weiblich n = 2 (40%)) im Alter von 10 bis 18 Jahren (mean = $15,38 \pm 3,23$ Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 142 und 180 cm (mean = $165 \pm 16,55$ cm) und das Körpergewicht zwischen 40 und 80 kg (mean = $62 \pm 16,57$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen 1,31 – 1,99 m² (mean = $1,68 \pm 0,31$ m²). Die RVOT SE schwankte zwischen 0,53 und 0,77 mm (mean = $0,68 \pm 0,10$ mm). Der RVOT *diameter* wies bei einer Schwankungsbreite von 3,84 – 4,50 cm einen Mittelwert von $4,04 \pm 0,26$ cm auf. Das RVOT VTI schwankte von 28,9 bis maximal 38,3 cm (mean = $34,68 \pm 3,8$ cm).

Tabelle 13: Mittelwertvergleich der ASD Gruppen

	ASD Gruppe 1	ASD Gruppe 2	ASD Gruppe 3
n	29	30	5
Alter	6,4 Jahre	8,57 Jahre	15,38 Jahre
RVOT SE	0,69 mm	0,69 mm	0,68 mm
RVOT VTI	20,24 cm	25,65 cm	34,68 cm
RVOT diameter	2,52 cm	2,987 cm	4,04 cm
Körpergröße (BL)	114,45 cm	130,7 cm	165 cm
Körpergewicht (BW)	23,83 kg	33,41 kg	62 kg
Körperoberfläche (BSA)	0,86 m ²	1,08 m ²	1,68 m ²

RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt; ASD= Atriumseptumdefekt

Zur Analyse potentieller Unterschiede bezüglich der RVOT Parameter der einzelnen ASD Untergruppen entsprechend ihrer Defektgröße wurden Hypothesentests im Sinne von t-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Im Vergleich der ASD Gruppen 1 und 2 ergaben sich signifikante erhöhte Messwerte der ASD Gruppe 2 bezüglich der RVOT VTI (mean + 5,41 cm; $p < 0,001$) und des RVOT *diameters* (mean + 0,47 cm; $p = 0,003$). Im Bereich der RVOT SE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,920$) bei ähnlichen Mittelwerten (ASD Gruppe 1: mean = 0,7 mm; ASD Gruppe 2: mean = 0,69 mm) und Standardabweichungen (ASD Gruppe 1: SD = 0,38; ASD Gruppe 2: SD = 0,15) gefunden werden.

Die Gegenüberstellung der ASD Gruppen 1 und 3 ergaben ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede, jeweils zugunsten der ASD Gruppe 3, in RVOT VTI (mean + 14,44 cm; $p < 0,001$) und RVOT *diameter* (mean + 1,52 cm; $p < 0,001$) bei unsignifikanter Differenz der RVOT SE (mean + 0,02 mm; $p = 0,929$).

Bezüglich den ASD Gruppen 2 und 3 ergab die Analyse jeweils erhöhte Parameter im Kollektiv der ASD Gruppe 3. Im Falle des RVOT VTI (mean + 9,03 cm; p

< 0,001) und der RVOT *diameter* (mean + 1,05 cm; p = 0,001) stellte sich die Differenz als statistisch signifikante heraus.

Die RVOT SE verfehlte diese (mean + 0,01 mm; p = 0,908).

Bei der Gegenüberstellung mit herzgesunden ProbandInnen fanden sich bei ASD Gruppe 1 trotz beständig erhöhter Messwerte keine statistisch signifikanten Differenzen der RVOT Parameter (RVOT VTI: mean + 4 cm, p = 0,105; RVOT *diameter*: mean + 0,39 cm, p = 0,067; RVOT SE: mean + 0,1 mm, p = 0,230).

In Bezug auf die ASD Gruppe 2 und herzgesunde Individuen wurden für das RVOT VTI (mean + 9,19 cm; p < 0,001) sowie den RVOT *diameter* (mean + 0,67 cm; p < 0,001) statistisch signifikante Differenzen der Parameter bei höheren Messwerten in der Stichprobe der ASD Gruppe 2 gefunden. Die RVOT SE verfehlte mit einem p-Wert von 0,970 die statistische Signifikanz bei identen Mittelwerten (mean = 0,7 mm).

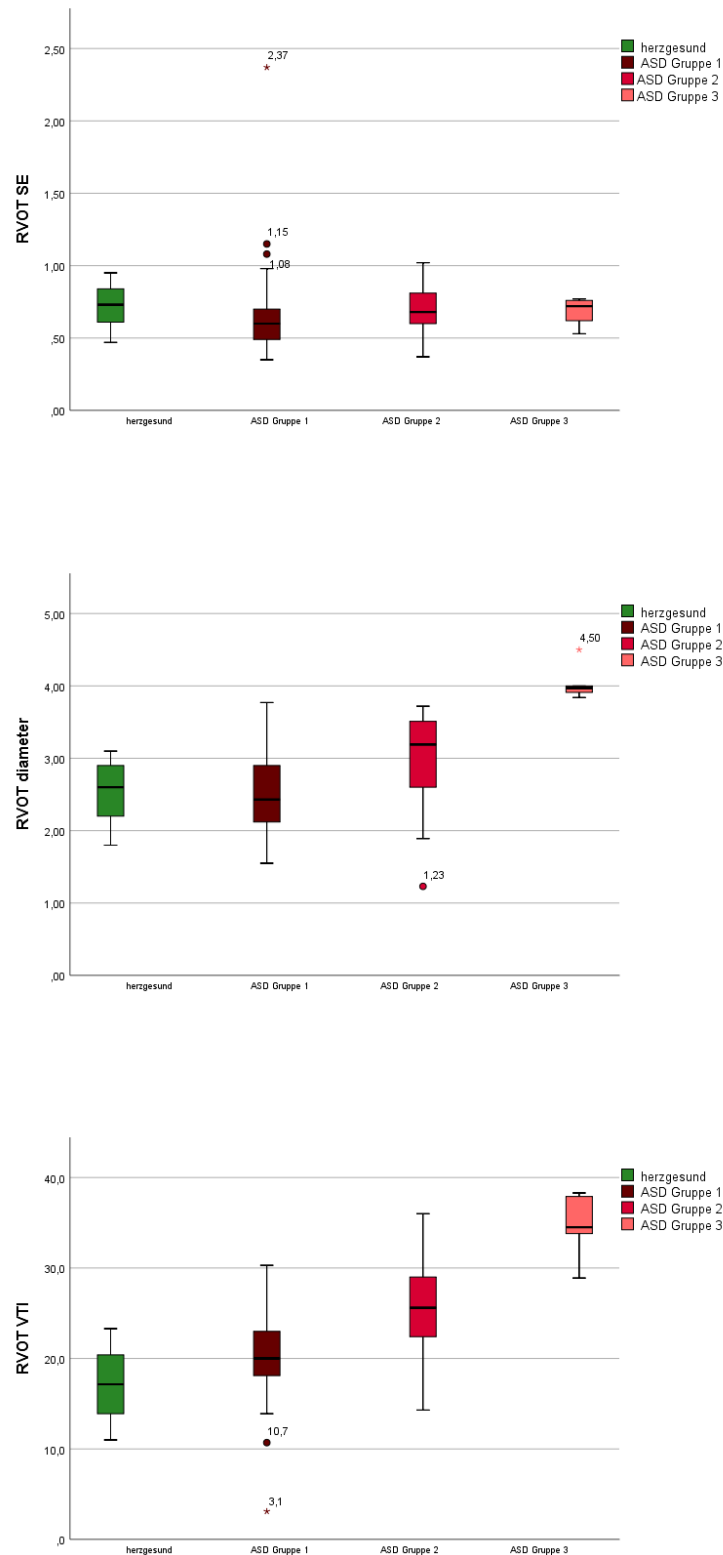


Abbildung 26: Vergleich der RVOT Parameter der ASD Gruppen und herzigesunder Individuen

RVOT diameter = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

9.3 Therapie Gruppen

Die Stichprobe der Therapie Gruppe 1 umfasst 13 PatientInnen (männlich $n = 6$ (46,15%), weiblich $n = 7$ (53,85%)) im Alter von 2 Tagen bis 15 Jahren (mean = $4,79 \pm 4,68$ Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 54 und 157 cm (mean = $103 \pm 31,62$ cm) und das Körpergewicht zwischen 3,5 und 53 kg (mean = $19,94 \pm 14,2$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen $0,23 - 1,52 \text{ m}^2$ (mean = $0,74 \pm 0,37 \text{ m}^2$). Der RVOT SE wies bei einer Schwankung von 0,35 bis 2,37 mm einen Mittelwert von $0,71 \pm 0,53$ mm auf. Die RVOT *diameter* schwankte zwischen 1,55 und 3,12 cm (mean = $2,27 \pm 0,49$ cm). Das RVOT VTI variierte von 10,7 bis maximal 27 cm (mean = $20,69 \pm 4,82$ cm). Gebildet wurde die Therapie Gruppe 1 von PatientInnen der ASD Gruppe 1 ($n = 12$) und der ASD Gruppe 2 ($n = 1$), dabei schwankt die Defektgröße von 7 bis 13 mm (mean = $8,46 \pm 1,81$ mm).

Die Therapie Gruppe 2 umfasst 28 PatientInnen (männlich $n = 11$ (39,29%), weiblich $n = 17$ (60,71%)) im Alter von 5 bis 18 Jahren (mean = $9,86 \pm 4,2$ Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 110 und 175 cm (mean = $137,79 \pm 22,49$ cm) und das Körpergewicht zwischen 16,2 und 72 kg (mean = $35,78 \pm 18,74$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen $0,74 - 1,80 \text{ m}^2$ (mean = $1,15 \pm 0,39 \text{ m}^2$). Die RVOT SE schwankte zwischen 0,43 und 1,15 mm (mean = $0,74 \pm 0,17$ mm). Der RVOT *diameter* wies bei einer Schwankung von 2,10 bis 3,84 cm einen Mittelwert von $3,01 \pm 0,53$ cm auf. Das RVOT VTI schwankte von 3,1 bis maximal 37,9 cm bei den untersuchten ASD PatientInnen (mean = $24,21 \pm 6,53$ cm). PatientInnen aus allen drei ASD Gruppen sind in diesem Kollektiv enthalten (ASD Gruppe 1: $n = 13$; ASD Gruppe 2: $n = 14$; ASD Gruppe 3: $n = 1$), dabei schwankt die Defektgröße von 7 bis 20 mm (mean = $11,54 \pm 3,27$ mm).

Die Stichprobe der Therapie Gruppe 3 umfasst 23 PatientInnen (männlich $n = 12$ (52,17%), weiblich $n = 11$ (47,83%)) im Alter von 8 Monaten bis 17 Jahren (mean = $7,93 \pm 5,18$ Jahre). Die Körpergröße schwankte zwischen 65 und 180 cm (mean = $124,7 \pm 34,02$ cm), das Körpergewicht zwischen 6,5 und 80 kg

(mean = $32,29 \pm 21,19$ kg). Die nach der Mosteller Formel (36) berechnete Körperoberfläche (BSA) variierte zwischen 0,34 und 1,99 m² (mean = $1,04 \pm 0,48$ m²). Die RVOT SE schwankte zwischen 0,37 und 0,87 mm (mean = $0,62 \pm 0,14$ mm), Der RVOT *diameter* zwischen 1,23 und 4,50 cm (mean = $3,01 \pm 0,81$ cm). Das RVOT VTI schwankte von 13,9 bis maximal 38,3 cm (mean = $25,34 \pm 6,86$ cm). PatientInnen aus allen drei ASD Gruppen sind in dieser Stichprobe enthalten (ASD Gruppe 1: n = 4; ASD Gruppe 2: n = 15; ASD Gruppe 3: n = 4), dabei schwankt die Defektgröße von 8 bis 24 mm (mean = $14,52 \pm 4,42$ mm).

Tabelle 14: Mittelwertvergleich der Therapie Gruppen

	Therapie Gruppe 1	Therapie Gruppe 2	Therapie Gruppe 3
n	13	28	23
Alter	4,79 Jahre	9,86 Jahre	7,93 Jahre
RVOT SE	0,71 mm	0,74 mm	0,62 mm
RVOT VTI	20,69 cm	24,21 cm	25,34 cm
RVOT <i>diameter</i>	2,27 cm	3,01 cm	3,01 cm
Defektgröße	8,46 mm	11,54 mm	14,52 mm
n ASD Gruppen	1 - 12	1 - 13	1 - 4
	2 - 1	2 - 14	2 - 15
	3 - 0	3 - 1	3 - 4
Körpergröße (BL)	103 cm	137,79 cm	124,7 cm
Körpergewicht (BW)	19,94 kg	35,78 kg	32,29 kg
Körperoberfläche (BSA)	0,74 m ²	1,15 m ²	1,04 m ²

RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

Zur Analyse potentieller Unterschiede bezüglich der RVOT Parameter und der Defektgröße zwischen den einzelnen Therapie Gruppen wurden Hypothesentests im Sinne von t-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Im Vergleich der Therapie Gruppen 1 und 2 ergaben sich signifikante Differenzen bezüglich des RVOT *diameter*s (mean + 0,74 cm; $p < 0,001$) und der Defektgröße (mean + 3,08 mm; $p = 0,003$), in beiden Fällen liegen die ermittelten Werte der

Therapie Gruppe 2 über denen der Therapie Gruppe 1. Im Bereich der RVOT SE (mean +0,03 mm; $p = 0,841$) und der RVOT VTI (mean + 3,52 cm; $p = 0,091$) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, obwohl die Messwerte der Therapie Gruppe 2 erhöht waren. Bezüglich des Alters wurden für die Therapie Gruppe 2 statistisch signifikant erhöhte Werte festgestellt (mean + 5,07 Jahre; $p = 0,001$).

Die Gegenüberstellung der Therapie Gruppen 1 und 3 ergaben ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede im RVOT *diameter* (mean + 0,74 cm; $p = 0,005$) und der Defektgröße (mean + 6,06 mm; $p < 0,001$) zugunsten der Therapie Gruppe 3. Zusätzlich wurden für das RVOT VTI statistisch signifikant erhöhte Messwerte in der Therapie Gruppe 3 (mean + 4,65 cm; $p = 0,038$) sowie eine nicht signifikante Differenz der RVOT SE (mean + 0,09 mm; $p = 0,572$) festgestellt.

Bezüglich den Therapie Gruppen 2 und 3 ergab die Analyse signifikante Differenzen bei RVOT SE ($p = 0,010$) und der Defektgröße ($p = 0,008$), wobei bezüglich der RVOT SE im Kollektiv der Therapie Gruppe 2 (RVOT SE mean + 0,12 mm) und bezüglich der Defektgröße (Defektgröße mean + 2,98 mm) in der Therapie Gruppe 3 die höheren Parameter ermittelt wurden. Das RVOT VTI (mean + 1,13 cm; $p = 0,551$) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede, bei stetig höheren Messwerten der Therapie Gruppe 3. Bezüglich des RVOT *diameter* konnte weder eine Abweichung des Mittelwertes (mean = 3,01 cm) zwischen den untersuchten Stichproben noch eine statistische Signifikanz ($p = 0,985$) nachgewiesen werden. Bei der Analyse der Größenparameter und des Alters wurden kontinuierlich erhöhte Werte zugunsten der Therapie Gruppe 2 detektiert (Alter mean +1,93 Jahre; BW mean + 3,49 kg; BL mean + 13,09 cm; BSA mean + 0,11 cm²), eine statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht.

Bei der Gegenüberstellung mit herzgesunden ProbandInnen fanden sich bei der Therapie Gruppe 1 stets erhöhte Parameter. Wobei keine statistisch signifikanten Differenzen bezüglich dem RVOT *diameter* (mean + 0,28 cm; $p = 0,282$) und der RVOT SE (mean + 0,14 mm; $p = 0,290$) nachgewiesen werden konnten. Das RVOT VTI hingegen wies mit einem p -Wert von 0,006 einen statistisch signifikanten Unterschied (mean + 6,54 cm) auf.

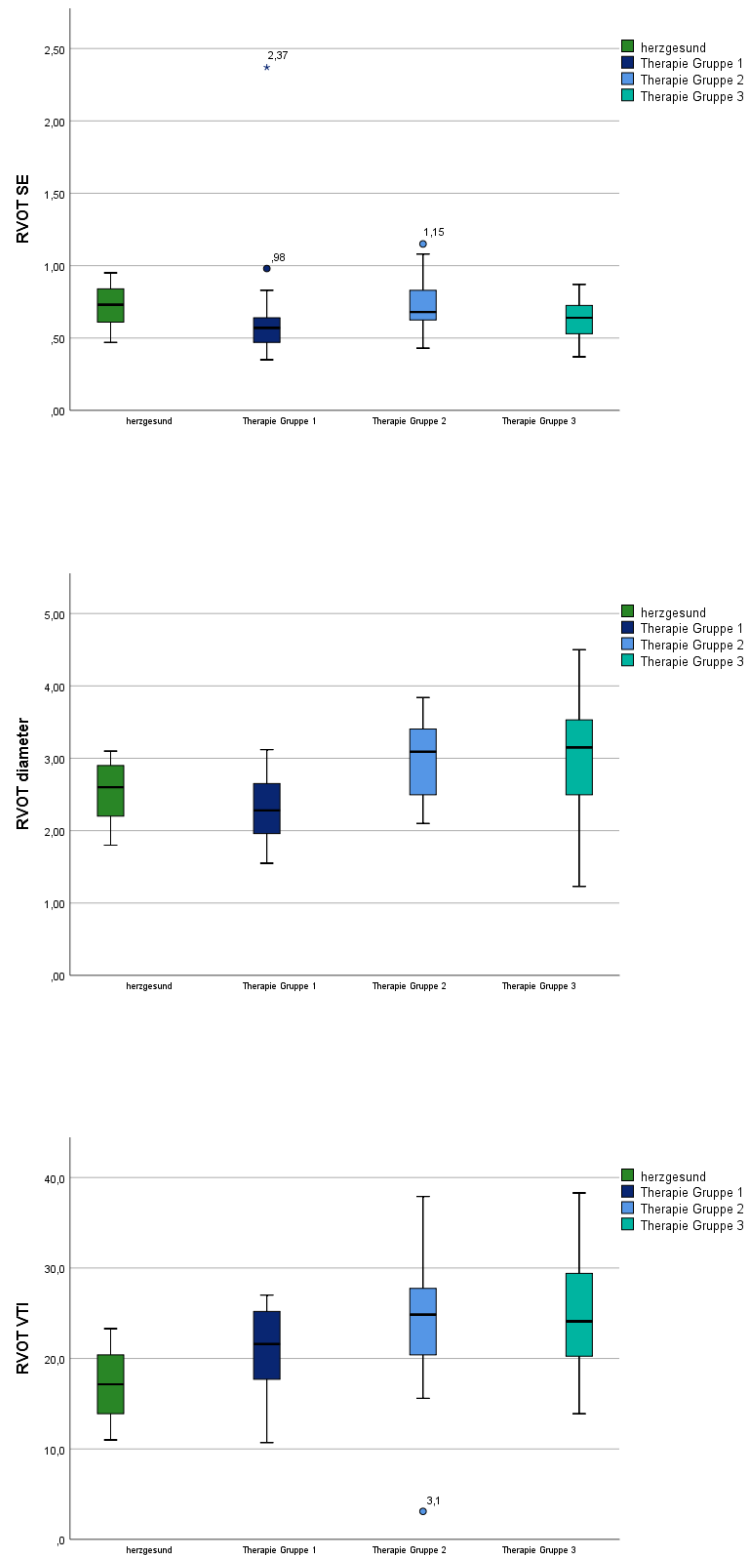


Abbildung 27: Vergleich der RVOT Parameter der Therapie Gruppen und herzigesunder Individuen

RVOT *diameter* = Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT SE = systolische Excursion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts; RVOT VTI = Velocity Time Integral im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

10 Diskussion

Sowohl im pädiatrischen Sektor wie auch in der Erwachsenenkardiologie ist ein Vorhofseptumdefekt eines der häufigsten auftretenden Vitien (15). In den meisten Fällen kommt es dank milder Shuntsymptomatik nicht zu einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion (10,36) wie sie in Kombination mit einer lokalen Dilatation bei massiver Volumenbelastung auftreten kann (7,15,36). Nach Empfehlungen amerikanischer und europäischer Fachgesellschaften wird für die Evaluation des Vitiums und assoziierter Veränderungen eine systematische und standardisierte Vorgehensweise gefordert (10,15,28).

Aufgrund der Tatsache, dass der RVOT durch seine verzögerte Innervierung maßgeblich zum charakteristischen peristaltischen Kontraktionsmuster des rechten Ventrikels beiträgt (8,15) liegt die Vermutung nahe, dass bei einer funktionellen Einschränkung des RVOT auch die globale RV Funktion beeinträchtigt wird (7,36). Einige Studien legen daher die dezidierte Evaluierung der RVOT Kontraktilität bei CHD PatientInnen nahe (13,62). Ebenso ist die Größe des RVOT eine der Zielgrößen beim Verdacht auf ein ASD, da eine Assoziation zwischen ihnen besteht (17,36) und der RVOT bis zu 30% des rechtsventrikulären Volumens beinhalten kann (7).

Bei der RVOT *Systolic Excursion* handelt es sich um einen vergleichsweise einfachen, reproduzierbaren und schnell durchführbaren M-Mode Parameter der globalen rechtskardialen Funktion (2,41,58). Aufgrund der kurzen Untersuchungsdauer, der nicht vorhandenen Invasivität und einfachen Durchführbarkeit eignet er sich besonders für pädiatrische PatientInnen (41). Asmer et al. konnten 2012 in ihrer Studie eine 100 % Sensitivität und Spezifität in der Identifizierung einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion durch die RVOT SE nachweisen (2).

Das RVOT *Velocity Time Integral* gilt in der Erwachsenen-Kardiologie dank stabiler Normwertgrenzen bereits als etablierte Größe zur Beurteilung der pulmonalen Perfusion (21,36,59). Zusätzlich ist das RVOT VTI aufgrund der Lokalisation des Messpunktes unbeeinflusst von potentiellen Stenosen oder Insuffizienzen der Pulmonalklappe (21). Köstenberger et al. fanden in ihrer 2015 veröffentlichten Studie jeweils positive Korrelationen des RVOT VTI mit dem Alter, dem Körpergewicht, der Körpergröße und der Körperoberfläche pädiatrischer PatientInnen und

veröffentlichten entsprechende Normwerttabellen für Neonaten bis zu adoleszenten Individuen (21).

Von Köstenberger et al. wurden ebenfalls altersspezifische Normwerttabellen bezüglich des RVOT *diameters* publiziert, welche zur Beurteilung potentiell pathologischer Dimension herangezogen werden können (58).

Echokardiographisch erhobene altersspezifische Normwerttabellen herzgesunder Individuen bezüglich der drei untersuchten Parameter wurden ebenfalls publiziert (21,23,58).

10.1 Korrelationsanalysen

Die Analyse der Korrelation ergab statistisch signifikante Korrelationen der Größenparameter (BL, BW, BSA) mit dem Alter innerhalb des PatientInnenkollektivs wie sie auch in der Normalbevölkerung zu finden und an den gängigen Perzentilenkurven abzulesen sind.

Die signifikante positive Korrelation der zunehmenden Defektgröße mit steigendem PatientInnenalter unterstützt die These von McMahon et al. der Vergrößerung des Vorhofseptumdefektes bei zunehmender Persistenzdauer (34).

Auch entsprechend der altersabhängigen Entwicklung wurde für die einzelnen RVOT Parameter eine jeweils signifikante positive Korrelation belegt. Im Falle des RVOT *diameter* und des RVOT VTI lagen die ermittelten Messwerte über denen der Normalbevölkerung was für eine Dilatation im rechtsventrikulären Ausflusstrakt durch Volumenbelastung bei Existenz eines Vorhofseptumdefektes spricht. Zusätzlich kann die Aussage der nicht vorhandenen Funktionseinbuße des RVOT dank unbeeinflusseter RVOT SE getroffen werden. Da die altersabhängige Entwicklung des RVOT VTI der ASD II PatientInnen gleichsinnig mit der der Normalbevölkerung verläuft kann auch hier eine Funktionseinbuße der Pulmonalklappe eher ausgeschlossen werden. Eine weitere Unterstützung erhält diese These durch die signifikante positive Korrelation zwischen dem RVOT *diameter* und der Systolic Excursion des RVOT im PatientInnenkollektiv was den Funktionserhalt bei steigendem Durchmesser des RVOT nahe legt. Die restlichen teilweise statistisch signifikanten positiven Korrelationen der RVOT Parameter innerhalb des PatientInnenkollektivs (siehe Kapitel 9.1 *Korrelation im PatientInnenkollektiv*) beziehen sich eher auf die bereits erwähnten

Erkenntnisse sowie die normale altersabhängige Entwicklungstendenzen der einzelnen Parameter, besitzen aber selbst keinen kausalen Zusammenhang.

10.2 Hypothesentests

10.2.1 Hypothesentests der ASD Gruppen

In der statistischen Auswertung konnte kein Zusammenhang zwischen der RVOT SE und der Existenz eines Vorhofseptumdefektes nachgewiesen werden, demnach ist auch die Größe/ Ausprägung eines solchen für die RVOT SE nicht relevant. Die ermittelten Messwerte dieses Funktionsparameters im PatientInnenkollektiv liegen innerhalb der $\pm 2SD$ Range der Normalbevölkerung und entsprechen somit den altersspezifischen Werten herzgesunder Individuen.

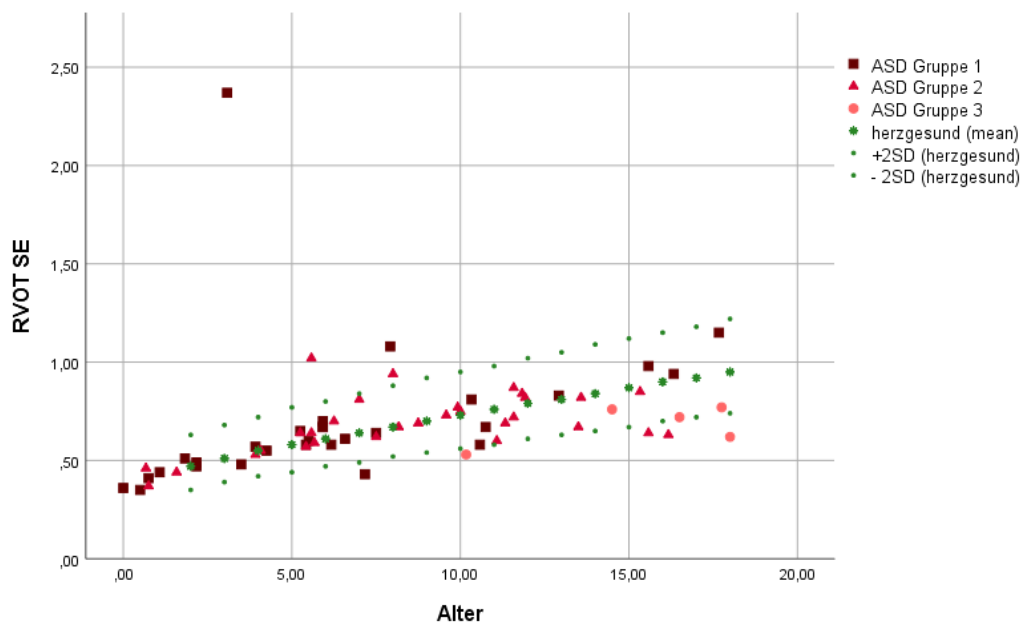


Abbildung 28: Altersspezifische Entwicklung der RVOT SE herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen

Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen ASD PatientInnen vergrößerte RVOTs auf. In jungen Jahren und bei kleinen bis moderaten Defekten ist die Differenz eher marginal, daher ergibt sich in diesem Bereich keine statistische Signifikanz für den

Größenunterschied wie im Vergleich der ASD Gruppe 1 mit herzgesunden ProbandInnen zu erkennen ist. Mit steigendem Alter und zunehmender Defektgröße vergrößert sich die Differenz der Messwerte der ASD PatientInnen zu denen der Normalbevölkerung und erreicht die statistische Signifikanz. Darüber hinaus ist auch die Größenzunahme des RVOT *diameter* zwischen den einzelnen ASD Gruppen jeweils statistisch signifikant. Daraus folgt, dass die Vergrößerung des RVOT mit zunehmender Volumenbelastung zunimmt. Entsprechend lässt sich ableiten, dass es erst nach Ablauf eines gewissen Zeitintervalls aufgrund der Volumenbelastung zu morphologischen Veränderungen im rechtsventrikulären Ausflusstraktes kommt. Trotz dieser Assoziation zwischen Defektgröße und Durchmesser des RVOT kann beim Vorliegen erhöhter RVOT *diameter* -Messwerte nicht kausal auf einen Vorhofseptumdefekt geschlossen werden. Ursächlich dafür ist die Überschneidung der RVOT *diameter* -Messwerte der ASD PatientInnen mit der +2SD Range der herzgesunden ProbandInnen.

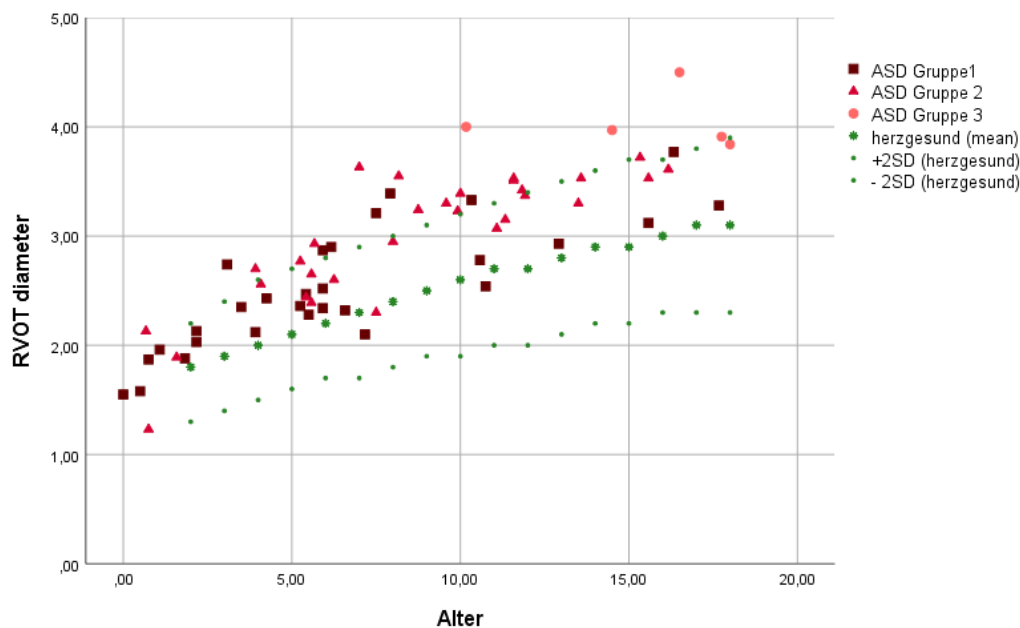


Abbildung 29: Altersspezifische Entwicklung des RVOT diameter herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen

Bezüglich des RVOT VTIs bestätigte die statistische Datenanalyse den vermuteten Zusammenhang zwischen Defektgröße und Flussrate im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Das RVOT VTI bildet die für einen Vorhofseptumdefekt typische Volumenbelastung numerisch ab. Mit steigendem Alter, respektive zunehmender Defektgröße, kommt es zur Erhöhung des fließenden Blutvolumens. Ab einer Defektgröße von über 10 mm erreichen die erhöhten RVOT VTI Werte den Bereich $\geq +2SD$ herzgesunder ProbandInnen und können somit einem ASD zugeordnet werden. Da die RVOT VTI -Messwerte bei kleineren Defekten zwar ebenfalls erhöht sind, sich aber innerhalb der $+2SD$ Range der Normalbevölkerung befinden, können sie in diesen Fällen lediglich als Indiz interpretiert und als solches weiterverfolgt werden.

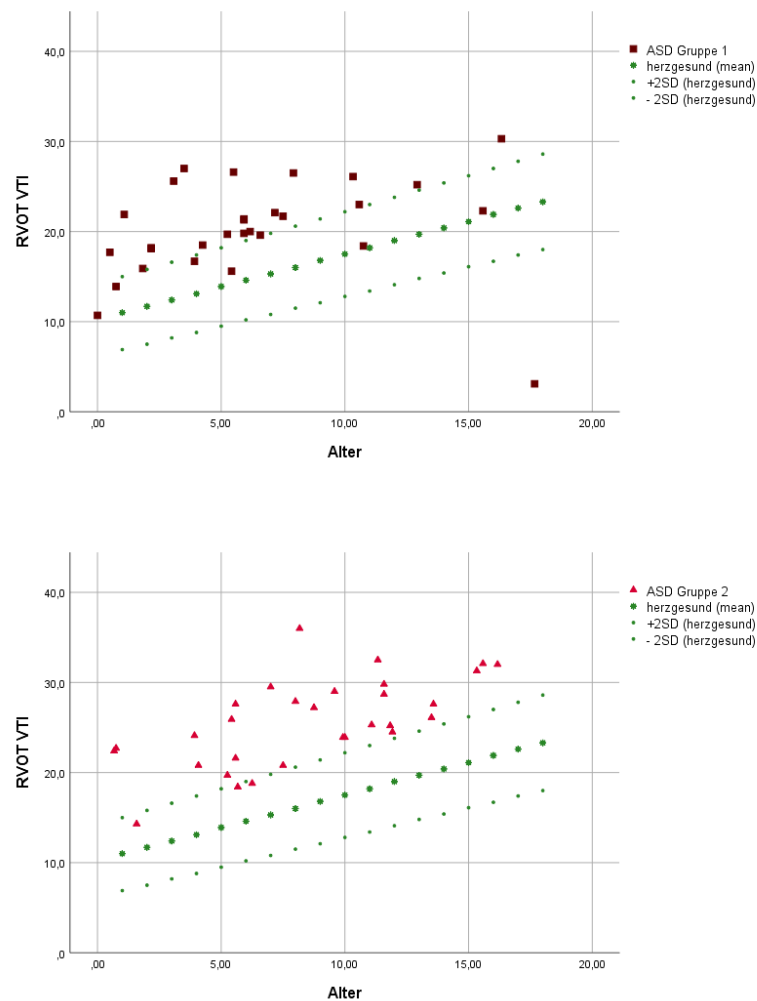


Abbildung 30: Altersspezifische Entwicklung der RVOT VTI herzgesunder Individuen und ASD II PatientInnen

10.2.2 Hypothesentests der Therapie Gruppen

Die statistische Auswertung der einzelnen Therapie Gruppen untereinander sowie mit herzgesunden Individuen zielte auf die Identifizierung pathologischer Messwerte und ihrer klinischen Relevanz im Sinne einer Therapieeinleitung ab. Im Zuge dessen konnten bereits getroffene Aussagen durch die statistische Auswertung der einzelnen, willkürlich gewählten ASD Gruppen bestätigt werden.

So konnte auch kein Zusammenhang zwischen dem funktionellen Parameter der RVOT SE und der Existenz eines ASD II hergestellt werden, demnach ist er für eine Therapieplanung nicht relevant. Die Defektgröße des ASD II wies jeweils zwischen herzgesunden Individuen und ASD II PatientInnen wie auch zwischen nicht therapierten und therapierten ASD II PatientInnen eine statistisch signifikante Größenzunahme zum jeweils letztgenannten Kollektiv auf und lässt sich somit als einer der Parameter zur Therapieentscheidung identifizieren.

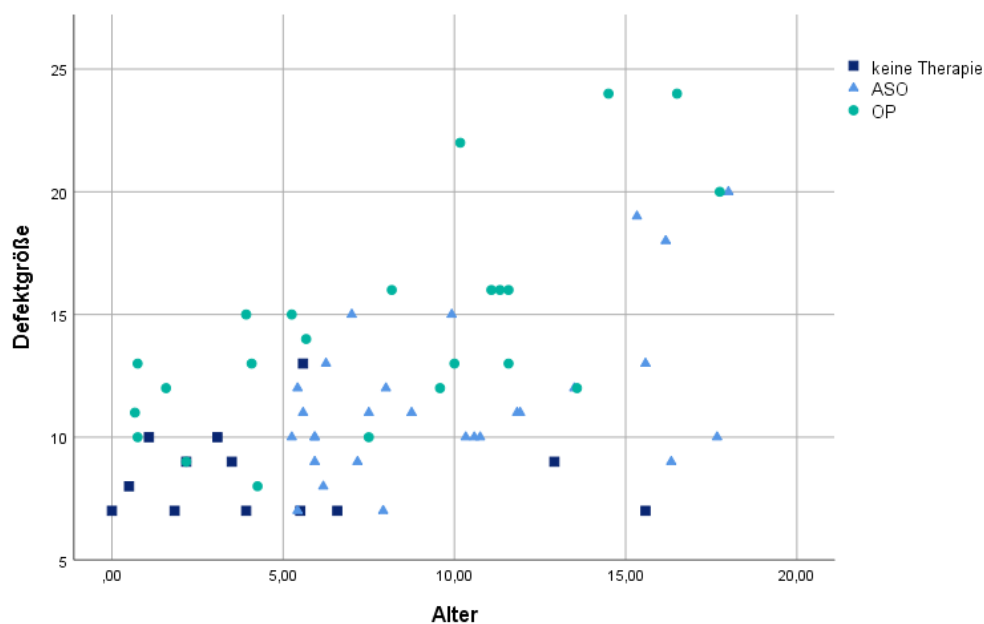


Abbildung 31: Defektgröße nach Therapie Gruppe

Bei der Gegenüberstellung herzgesunder Individuen und der Therapie Gruppe 1 wurde lediglich für das RVOT VTI ein signifikanter Unterschied als Ausdruck der rechtskardialen Volumenbelastung detektiert. Obwohl tendenziell höhere Durchmesser des RVOT in der PatientInnengruppe nachgewiesen wurden, erreichen sie im Vergleich keine statistische Signifikanz. Daraus lässt sich schließen, dass bei den

nicht therapierten ASD II PatientInnen lediglich eine moderate Volumenbelastung mit noch mäßiger Auswirkung auf die rechtskardialen Größenverhältnisse vorliegt.

Der Vergleich zwischen nicht therapierten ASD II PatientInnen und solchen, bei denen der Defektverschluss, ob kardiochirurgisch oder interventionell, geplant ist, ergaben sich höhere Messwerte für den Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflustraktes wie auch für die dortige Flussrate und den zugrundeliegenden Vorhofseptumdefekt im therapierten PatientInnenkollektiv. Im Falle des RVOT VTI stellte sich dieser Unterschied nur zwischen nicht therapierten und operierten PatientInnen als statistisch signifikant heraus. Der RVOT *diameter* hingegen wich in beiden Fällen statistisch signifikant von den Werten herzgesunder ProbandInnen ab, gleiches konnte für die Defektgröße beobachtet werden. Demnach war eine morphologische Veränderung des rechtsventrikulären Ausflustraktes jeweils mit einer Indikation zum Defektverschluss assoziiert.

Die Analyse potentieller Abweichungen zwischen den Therapie Gruppen 2 und 3 ergab weder für das RVOT VTI noch für den RVOT *diameter* eine statistische Signifikanz. Obwohl für das RVOT VTI die höheren Messwerte in der Therapie Gruppe 3 erreicht wurden und auch der RVOT *diameter* eine höhere Schwankungsbreite bei PatientInnen der Therapie Gruppe 3 bei identem Mittelwert aufwies. Die Defektgröße erreichte zugunsten der operierten PatientInnen die statistische Signifikanz. Zusätzlich wurden auch statistisch signifikant erhöhte Messwerte der RVOT SE im Kollektiv der Therapie Gruppe 3 gefunden. Bei genauerer Betrachtung der Zusammensetzung der Therapie Gruppen fällt auf, dass beide Stichproben größtenteils aus der ASD Gruppe 2 gebildet werden, wobei 4 der 5 PatientInnen der ASD Gruppe 3 zur operativen Sanierung eingeplant sind. Daraus ergeben sich zwei recht homogene Vergleichsgruppen mit aber signifikantem Unterschied der Defektgrößen und der RVOT SE. Weiterhin zeigt sich, dass die PatientInnen der Therapie Gruppe 2 bezüglich der Größenparameter (BL, BW, BSA) und des Alters kleiner und jünger sind als die PatientInnen der Therapie Gruppe 3, allerdings erreichen diese Abweichungen keine statistische Signifikanz.

In ihrer Gesamtheit lässt die Analyse der beiden Therapieoptionen darauf schließen, dass unabhängig der untersuchten Messwerte andere Parameter zur Entscheidungsfindung welche Therapieoption am geeignetsten ist im klinischen Alltag zusätzlich zur Rate gezogen werden müssen.

12 Schlussfolgerung

Von den untersuchten Parametern zeigten der RVOT *diameter* und das RVOT VTI sich zur Überwachung der Progression eines Vorhofseptumdefektes geeignet. Gerade die Sensitivität des RVOT VTI konnte in dieser Studie belegt werden.

Zur Entscheidungsfindung welche Therapieoption (operativ vs. interventioneller ASD Verschluss) im Einzelfall Anwendung finden sollte sind sie jedoch nicht geeignet. Die Differenzierung ob ein interventioneller Verschluss möglich ist hängt von anderen, vor allem morphologischen, Merkmalen wie auch von der allgemeinen Tauglichkeit für einen invasiven Eingriff ab.

13 Limitationen

Aufgrund der Wahl der Messung mittels transthorakaler Echokardiographie ergeben sich Limitationen der Messgenauigkeit. Einerseits ist dies dem Mangel an anatomischen Referenzpunkten für die Messung der RVOT Parameter geschuldet. Zusätzlich basiert die Auswahl und Berechnung der untersuchten Parameter teilweise auf der Annahme einer annähernd zirkulären Ausprägung des rechtsventrikulären Ausflustraktes. Gerade den pathologisch-morphologischen Veränderungen in diesem Bereich bei fortgeschrittener Volumenbelastung bei ASD PatientInnen wird dabei nicht Folge getragen. Diesen potentiellen Beeinträchtigungen wie auch im Sinne einer möglichst kleinen Intraobserver-Variabilität wurde versucht durch die Verwendung des bereits erwähnten Untersuchungsprotokolls entgegen zu wirken.

Eine weitere Optimierung wäre durch die Ausweitung auf eine detailliertere, jedoch deutlich aufwendigere 3D Echokardiographie oder andere komplexere Untersuchungsmodi wie das *speckle tracking* möglich gewesen.

Eine zusätzliche Limitation dieser Studie besteht durch den relativ kleinen Umfang des PatientInnenkollektivs. Durch die weitere Unterteilung in Subgruppen zur statistischen Analyse wurde häufig mit sehr kleinen Stichprobengrößen gearbeitet.

Auch fehlen für die Altersklasse der Neugeborenen und Säuglinge Referenzwerte der Normalbevölkerung.

VI. Literaturverzeichnis

1. Erik J, Uk D, Uk MAG, Germany CG, Germany HK, Uk PK, u. a. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;Dec; 31(23):2915–57.
2. Asmer I, Adawi S, Ganaeem M, Shehadeh J, Shiran A. Right ventricular outflow tract systolic excursion : a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Hear J - Cardiovasc Imgaing*. 2012;13(10):871–7.
3. Morton JB, Sanders P, Vohra JK, Sparks PB, Morgan JG, Spence SJ, u. a. Effect of Chronic Right Atrial Stretch on Atrial Electrical Remodeling in Patients With an Atrial Septal Defect. *Circulation*. 2003;Apr 8; 107(13):1775–82.
4. Sadler TW. Kardiovaskuläres System. In: Taschenlehrbuch Embryologie. 12. Auflag. Thieme Georg Verlag; 2014. S. 239–70.
5. Sugishita Y, Watanabe M, Fisher SA. The Development of the Embryonic Outflow Tract Provides Novel Insights into Cardiac Differentiation and Remodeling. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14(6):235–41.
6. Waldeyer A. Herz, Cor. In: Friedrich Anderhuber, Franz Pera JS, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Auflag. Walter de Gruyter; 2012. S. 453–89.
7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436–48.
8. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts ? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010;Jan(15 (1)):39–61.
9. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart*. 2002;Jul; 88(1):104–10.
10. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, u. a. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2015;28(8):910–58. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>

11. Embryology and Physiology of the Fetal Heart [Internet]. [zitiert 16. November 2018]. Verfügbar unter: <https://radiologykey.com/embryology-and-physiology-of-the-fetal-heart/>
12. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(Suppl I).
13. Bashore TM. Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions. *Circulation*. 2007;Apr 10(115):1933–47.
14. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2012. 694 S.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, u. a. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010;23(7):685–713. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
16. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right Ventricular Outflow-Tract Fractional Shortening : An Applicable Measure of Right Ventricular Systolic Function. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4(1):29–35.
17. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, u. a. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):686–95.
18. Hick C, Hick A. Herz. In: *Kurzlehrbuch Physiologie 7: Kurzlehrbuch Physiologie*. Elsevier Health Sciences; 2013. S. 51–87.
19. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. Das Herz. In: *Physiologie*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2009. S. 960.
20. Lam Y, Fang F, Yip GW, Li Z, Yang Y, Yu C. New pulmonary vein Doppler echocardiographic index predicts significant interatrial shunting in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;160(1):59–65. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.03.031>

21. Koestenberger M, Nage B, Ravekes W, Avian A, Burmas A, Grangl G, u. a. Right Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral Determination in 570 Healthy Children and in 52 Pediatric Atrial Septal Defect Patients. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2015;36(6):1129–34. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-015-1131-7>
22. Loiske K, Hammar S, Emilsson K. Echocardiographic measurements of the right ventricle : right ventricular outflow tract 1. *Clin Res Cardiol*. 2010;Jul; 99(7):429–35.
23. Koestenberger M, Ravekes W, Nagel B, Avian A, Heinzl B, Cvirn G, u. a. Reference values of the right ventricular outflow tract systolic excursion in 711 healthy children and calculation of z-score values. *Eur Hear J - Cardiovasc Imgaing*. 2014;15(9):980–6.
24. Greutmann M, Tobler D, Biaggi P, Mah ML, Crean A, Wald RM, u. a. Echocardiography for assessment of regional and global right ventricular systolic function in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;157(1):53–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.11.017>
25. Erregungsleitungssystem (ELS). In: Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 2012. 263. Aufla. De Gruyter; 2011. S. 617.
26. Peptide, kardiale natriuretische. In: Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 2012. 263. Aufla. De Gruyter; 2011. S. 1590.
27. Ventrikeldruck (VD) [Internet]. Pschyrembel Online. 4n. Chr. [zitiert 3. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b405205c.han.medunigraz.at/ventrikeldruck/K0NMF/doc/>
28. Bussadori C, Di Salvo G, Pluchinotta FR, Piazza L, Gaio G, Russo MG, u. a. Evaluation of Right Ventricular Function in Adults with Congenital Heart Defects. *Echocardiography*. 2015;JAn; 32(1):38–52.
29. Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus [Internet]. [zitiert 16. November 2018]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/druck-volumen-veränderungen+während+des+herzzyklus>
30. Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):425–39.

31. Monfredi O, Luckie M, Mirjafari H, Willard T, Buckley H, Griffiths L, u. a. Percutaneous device closure of atrial septal defect results in very early and sustained changes of right and left heart function. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1578–84.
32. Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE, Lochan R, Worms A, u. a. Comparison of results and complications of surgical and amplatzer device closure of atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet].* 1999;118(4):674–80. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522399700139>
33. Erdmann E, Herausgeber. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße.* 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg, 2005; 2005. 914 S.
34. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, u. a. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart.* 2002;87(3):256–9.
35. Nakahata Y, Hiraishi S, Oowada N, Ando H, Kimura S, Furukawa S, u. a. Quantitative assessment of pulmonary vascular resistance and reactivity in children with pulmonary hypertension due to congenital heart disease using a noninvasive method: new Doppler-derived indexes. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(3):232–9.
36. Koestenberger M, Ravekes W, Avian A, Grangl G, Burmas A, Raith W, u. a. Right Ventricular Outflow Tract (RVOT) Changes in Children with an Atrial Septal Defect: Focus on RVOT Velocity Time Integral, RVOT Diameter, and RVOT Systolic Excursion. *Echocardiography [Internet].* September 2016;33(9):1389–96. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/echo.13246>
37. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation [Internet].* 1987;76(5):1037–42. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.76.5.1037>
38. Noordegraaf AV, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236–43.

39. Lederhuber HC. BASICS Kardiologie. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2005; 2005. 181 S.
40. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A Simple Method for Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003;41(6):1021–7. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02973-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02973-X)
41. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, u. a. Tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot , patients with atrial septal defect , and age-matched normal subjects. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(1):67–75.
42. Hoeper MM, Ghofrani H, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73–84.
43. Veldtman GR, Razack V, Siu S, El-hajj H, Walker F, Webb GD, u. a. Right Ventricular Form and Function After Percutaneous Atrial Septal Defect Device Closure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001;37(8):2108–13. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01305-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01305-5)
44. Hypertonie, pulmonale. In: Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 2012. 263. Aufla. De Gruyter; 2011. S. 943.
45. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, u. a. Shape of the Right Ventricular Doppler Envelope Predicts Hemodynamics and Right Heart Function in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):268–76.
46. Eisenmenger - Syndrom [Internet]. Pschyrembel Online. 2018 [zitiert 3. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4e11df4.han.medunigraz.at/Eisenmenger-Syndrom/L06TK/doc/>
47. Virchow-Trias. In: Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 2012. 263. Aufla. De Gruyter; 2011. S. 2082.
48. Schuster, Hans- Peter; Trappe H-J. EKG-Kurs für Isabel. In: EKG-Kurs für Isabel. Georg Thieme Verlag, 2009; 2009. S. 312 Seiten.

49. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Burmas A, Grangl G, u. a. Reference Values and Calculation of z-Scores of Echocardiographic Measurements of the Normal Pediatric Right Ventricle. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(10):1590–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.028>
50. Turner DR, Owada CY, Sang CJ, Khan M, Lim DS. Congenital Heart Disease Closure of Secundum Atrial Septal Defects With the AMPLATZER Septal Occluder -A Prospective Post-approval Study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;83(6):1–7.
51. Sigler M, Söderberg B, Schmitt B, Cardiology P, Medicine IC, Silvia TQ. Carag bioresorbable septal occluder (CBSO): histopathology of experimental implants. *EuroIntervention*. 2018;20(13(14)):1655–61.
52. St. Jude Medical. AMPLATZER™ Septal Occluder Instructions for Use. [Internet]. 2012. Verfügbar unter: <https://www.sjmglobal.com/en-int/professionals/featured-products/structural-heart/structural-heart-occluders/asd-closure-devices/amplatzer-septal-occluder>
53. Bosselmann S. Physikalische und technische Grundlagen. In: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2012. S. 25–58.
54. Willis J, Augustine D, Shah R, Stevens C, Easaw J. Right Ventricular Normal Measurements : Time to Index ? *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2012;25(12):1259–67. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2012.06.015>
55. Delorme S, Debus J. *Duale Reihe Sonographie*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2005; 2004. 400 S.
56. Böhmeke T. *Checkliste Echokardiografie*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2015; 2015. 208 S.
57. Schallfeldcharakteristik [Internet]. [zitiert 16. November 2018]. Verfügbar unter: https://vetsuisse.com/vet-impl/lernmodule/htmls/print_all.html?radiosurfvet%7Cradgeneral%7Csonography%7Csoundacharac

58. Koestenberger M, Avian A, Ravekes W. Reference values of the right ventricular out flow tract (RVOT) proximal diameter in 665 healthy children and calculation of z-score values. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;169(6):e99–101. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.035>
59. Ajami HG, Cheriki S, Amoozgar H, Borzouee M, Soltani M. Accuracy of Doppler-Derived Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Congenital Heart Disease : An Index of Operability. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1168–74.
60. Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP, u. a. Noninvasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 26(10):1170–7. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.003>
61. Barron JV, Sahn DJ, Valdes-cruz LM, Lima CO, Goldberg SJ, Grenadier E, u. a. Clinical Utility of Two-Dimensional Doppler Echocardiographic Techniques for Estimating Pulmonary to Systemic Blood Flow Ratios in Children With Left to Right Shunting Atrial Septal Defect , Ventricular Septal Defect or Patent Ductus Arteriosus. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1984;3(1):169–78. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80445-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80445-3)
62. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of Regional Differences in Right Ventricular Systolic Function by Acoustic Quantification Echocardiography and Cine Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 1998;98(4):339–45.