Das rechte Herz in der Schwangerschaft.
Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen des rechten Herzens während und nach der Schwangerschaft.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Höller, Miriam
aus Kleve

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik II und Poliklinik
Pneumologie und Intensivmedizin

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Henning Gall

Gutachter: Prof. Dr. Christian Jux

Tag der Disputation: 29.04.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Pulmonale Hypertonie 1
1.1.1 Definition laut Leitlinien 1
1.1.2 Klassifikationen 1
1.1.3 Pathologie 2
1.1.4 Maßnahmen- und Therapieempfehlungen 4
1.2 Rechtes Herz und Lungenzirkulation 4
1.2.1 Lage und Bestandteile rechtes Herz 4
1.2.2 Rechtes Atrium 5
1.2.3 Trikuspidalklappe 5
1.2.4 Pulmonalklappe 5
1.2.5 Rechter Ventrikel 6
1.2.5.1 Embryonalentwicklung rechter Ventrikel 6
1.2.5.2 Postnatale Entwicklung rechter Ventrikel 6
1.2.5.3 Morphologie rechter Ventrikel 7
1.2.5.4 Herzaktion des rechten Ventrikels 7
1.2.5.5 Perfusion des rechten Ventrikels 8
1.2.5.6 Gewebe rechter Ventrikel 8
1.2.5.7 Unterschied rechter und linker Ventrikel 8
1.2.6 Funktion rechter Ventrikel 9
1.3 Mechanik 9
1.4 Pathologien bei pulmonaler Hypertonie 11
1.4.1 Synchronizität und Rhythmusabhängigkeit 11
1.4.2 Anpassungsmechanismen 11
1.4.2.1 Adaptive vs. maladaptive Anpassung 12
1.4.2.2 Adaptation auf zellulärer Ebene 12
1.4.3 Volumenbelastung 13
1.4.4 Rechtsherzversagen 13
1.5 Echokardiografie 14
1.5.1 Ebenen 14
1.5.1.1 Rechtes Atrium 16
1.5.1.2 Einstrombahn 16

1.5.1.3 Ausstrombahn 16
1.5.1.4 Wanddicke 16
1.5.1.5 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) 17
1.5.1.6 Global Strain 17
1.5.2 Referenzwerte 17
1.5.3 Zweidimensionale Messungen der Vena cava inferior 17
1.5.4 Dreidimensionale transthorakale Echokardiographie 18
1.5.5 Transthorakale Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie 19
1.6 Veränderungen in der Schwangerschaft 20
1.6.1 Hämatologische Veränderungen 20
1.6.2 Herz-Kreislauf-System 20
1.6.3 Atmung 21
1.7 Zirkulation zwischen Mutter und Fötus 22
1.8 Fragestellung 22

2 Methodik und Material 23
2.1 Teilnehmerinnen 23
2.2 Datenerhebung 23
2.3 Statistische Analyse 32

3 Ergebnisse 33
3.1 Baseline-Charakteristika 33
3.2 Linksventrikuläre Parameter 36
3.2.1 Linksventrikuläre Parameter im ersten Trimenon 36
3.2.2 Linksventrikuläre Parameter der gesunden Frauen im ersten Trimenon 36
3.3 Querschnittsstudie 37
3.3.1 Grundgesamtheit 37
3.3.1.1 Rechtsherz-Parameter im ersten Trimenon 37
3.3.1.2 Rechtsherz-Parameter im zweiten Trimenon 38
3.3.1.3 Rechtsherz-Parameter im dritten Trimenon 39
3.3.1.4 Rechtsherz-Parameter nach Entbindung 40
3.3.2 Gesunde Grundgesamtheit 41
3.3.2.1 Rechtsherz-Parameter im ersten Trimenon 41
3.3.2.2 Rechtsherz-Parameter im zweiten Trimenon 42
3.3.2.3 Rechtsherz-Parameter im dritten Trimenon 43

3.3.2.4 Rechtsherz-Parameter nach Entbindung 44
3.3.3 Vergleich der gesunden mit den an Hypothyreose erkrankten Patientinnen 44
3.3.4 Regressionsanalyse 44
3.3.5 Werte bezogen auf die Körperoberfläche 45
3.3.5.1 Erstes Trimenon 45
3.3.5.2 Zweites Trimenon 46
3.3.5.3 Drittes Trimenon 47
3.3.5.4 Zustand nach Entbindung 48
3.3.5.5 Probandinnen mit Nikotinkonsum 49
4 Diskussion 50
5 Limitationen 61
Zusammenfassung 62
Abstract 63
Abkürzungsverzeichnis 64
Tabellenverzeichnis 68
Abbildungsverzeichnis 70
Literaturverzeichnis 71
Anhang 82
Zustimmungsbogen 82
Lizenzen 89
Ehrenwörtliche Erklärung 99

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Im folgenden Abschnitt wird die Erkrankung der pulmonalen Hypertonie (pulmonary hypertension, PH) definiert und klassifiziert. Außerdem werden die ihr zugrunde liegenden Pathologien beschrieben sowie Möglichkeiten zur Therapie genannt.

1.1.1 Definition laut Leitlinien

Die Diagnose PH wird leitliniengerecht ab einem durch Rechtsherzkatheter (RHK) invasiv gemessenen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) von 20 mmHg gestellt (1). Der mPAP beträgt bei Gesunden im Durchschnitt 14 mmHg; hierbei werden Werte im Bereich um 14 ± 3 mmHg als physiologisch betrachtet (1, 2).

1.1.2 Klassifikationen

Anhand diverser hämodynamisch messbarer Parameter lassen sich verschiedene Formen der Erkrankung unterscheiden (1). Entscheidend hierbei ist zum einen der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) und zum andern der pulmonale Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance, PVR) (1, 4). Laut Definition liegt eine präkapilläre PH bei mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg und PVR > 2 Wood-Units (WU) vor (1). Eine isolierte postkapilläre PH ist bei mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg und PVR ≤ 2 WU zu attestieren (1). Für die Kombination aus sowohl prä- als auch postkapillärer PH sind folgende Werte definiert: mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg und PVR > 2 WU (1). Laut der Leitlinie liegt eine belastungsabhängige PH vor, wenn der mPAP mit Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) ebenfalls pathologisch stark zunimmt (1). Als Grenzwert wird hierbei ein mPAP-Anstieg von > 3 mmHg pro Liter pro Minute im Liegen bei Belastung angegeben (1). Dies sei bei unter 60-jährigen Patienten/Patientinnen pathologisch, bei über 60-jährigen hingegen könne eine solche Erhöhung sowohl pathologisch als auch physiologisch sein (1).

Patienten-/Patientinnen-Analysen bezüglich der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen, der klinischen Symptome und der hämodynamischen Befunde

ermöglichen eine Klassifizierung der Erkrankung (1, 3). Die konkrete Zuordnung der Patienten/Patientinnen zu einer der folgenden fünf Klassen ist hierbei für die Wahl der Therapie ausschlaggebend (1, 3):

1. pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), die sich als präkapilläre PH äußert (1);
2. pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen – kann hämodynamisch sowohl eine isoliert postkapilläre als auch eine gemischt prä- und postkapilläre Form annehmen (1);
3. pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie (1) – hierbei wird zwischen einer nicht schweren (PVR $\leq$ 5 WU) und einer schweren Form (PVR > 5 WU) unterschieden (1);
4. pulmonale Hypertonie infolge von Verengungen oder Hindernissen in den Pulmonalarterien (pulmonary artery, PA) (1) – eine dieser Klasse zuzuordnende Sonderform stellt die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) dar (1);
5. pulmonale Hypertonie mit unklarem Mechanismus bzw. multifaktorieller Ursache (1).

Bei Fällen, die der ersten Kategorie (PAH) zuzuordnen sind, ist die Erkrankung definitionsgemäß auf idiopathische Ursachen, Genmutationen, Toxine, Medikamente, Bindegewebserkrankungen, portale Hypertonie, Herzfehler oder Infektionen wie beispielsweise HIV zurückzuführen (1).

Die nach den Nizza-Kriterien korrekte Klassifikation stellt bei bestimmten Patientengruppen, z. B. Patienten/Patientinnen mit chronischen Lungenerkrankungen wie COPD (chronic obstructive pulmonary disease), eine größere Schwierigkeit dar (5). Eine eindeutige Entscheidung darüber, ob die PH Ursache einer weiteren Erkrankung ist oder beide Pathologien unabhängig voneinander vorliegen, ist nicht immer möglich (5).

1.1.3 Pathologie

Die bei der PH stattfindenden Gewebsveränderungen, durch die die Erhöhung der beiden Parameter mPAP und PVR bedingt ist, basieren auf vielen verschiedenen z.T. komplexen Mechanismen, auf die im Folgenden nur unvollständig eingegangen werden kann. Generell liegt bei Patienten/Patientinnen neben einem Zuwachs der PASMC (human pulmonary artery smooth muscle cells) eine Verdickung aller Gefäßwände und v. a. der PA vor

(7). Dies kann zu einem vollständigen Verschluss des Lumens führen (7). Am häufigsten lässt sich eine Verdickung der Intima beobachten (7). Patienten/Patientinnen der ersten Gruppe zeigen dabei die gravierendsten Veränderungen (7). Bei Patienten/Patientinnen der Gruppen 2 und 3 ist häufig zusätzlich die Media verdickt (7). Eine Besonderheit der Gruppe 1 stellt die pulmonal veno-okklusive Erkrankung (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) dar, da sich in dieser die Pathologie durch Proliferation der Intima von kleinen Pulmonalvenen (8) zeigt. Eine weitere Besonderheit dieser Gruppe bildet die pulmonale kapillare Hämangiomatose (pulmonary capillary hemangiomatosis, PCH), die mit einer Verdickung der Kapillarwände einhergehen kann (9). Auch das Vorliegen entzündlicher Prozesse des Lungengewebes spielt bei der Pathologie eine entscheidende Rolle (7, 10). Bezogen auf die Neuentstehung der PH wird davon ausgegangen, dass nach Exposition z. B. mit dem Parasiten Schistosoma mansoni durch Hypometylierung bestimmter Gene oder verstärkt aktiver T-Zellen vermehrt Wachstumsfaktoren aktivierende Interleukine (IL4, IL13, IL17, IL17A) ausgeschüttet werden (7, 10). Des Weiteren wurde bei betroffenen Patienten/Patientinnen eine verstärkte Aktivierung von Makrophagen nachgewiesen (7, 10). Dies kann unter anderem durch eine Mutation des BMPR2-Gens oder eine erhöhte Konzentration von Interleukin-6 bzw. von Leukotrien B4 bedingt sein (7, 10). Das Fehlen bzw. die Überexpression spezifischer Transkriptionsfaktoren wird außerdem mit PH-typischen Gewebsveränderungen assoziiert (7, 10). Auch hier spielt der Fehler im BMPR2-Gen eine zentrale Rolle, da durch diesen verschiedene Faktoren ihre Funktion nicht mehr ausüben (7, 10). Dies bedingt eine erhöhte Apoptoserate der pulmonalen arteriellen Endothelzellen, eine Fehlfunktion des Reparatursystems und eine erhöhte Proliferationsrate der PASMC (7, 10). Letzteres kann seine Ursache auch im Fehlen des Transkriptionsfaktors FoxO1 (Forkhead box protein O1) haben (7, 10). Des Weiteren können auch Veränderungen an den Ionenkanälen und im Stoffwechsel des Lungen- und Herzgewebes nachgewiesen werden (7). Ebenso besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten/Patientinnen verschiedene Signalwege pathologisch verändert sind (11). Beispielsweise kann das Vorliegen von Hypoxien sowie das Ungleichgeweicht von Wachstumsfaktoren und Zytokinen zu einer Erhöhung der Endothelin-1-Konzentration führen (11). Endothelin-1 wirkt unter anderem über Endothelin A (ETA) - und Endothelin B (ETB)-Rezeptoren an PASMC (11). Über die Aktivierung von Phospholipase C führt das Peptidhormon zu einer pulmonalen Vasokonstriktion sowie zur Proliferation glatter Muskelzellen (11). Bei einem Teil der Patienten/Patientinnen sind außerdem vasodilatative

Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin-2 in verminderter Konzentration vorhanden (11).

1.1.4 Maßnahmen- und Therapieempfehlungen

Die Therapie lässt sich gemäß den Leitlinien in drei Phasen gliedern (1). In die erste Phase fällt die Überweisung an ein Schwerpunkzentrum, in dem neben der Durchführung allgemeiner Maßnahmen die Testung der Patienten/Patientinnen auf Vasoreagibilität erfolgen soll (1).

Die zweite Phase beinhaltet die Behandlung. Während die Patienten/Patientinnen mit Vasoreagibilität mit hohen Dosen von Kalzium-Rezeptor-Blocker behandelt werden, erhalten diejenigen ohne Vasoreagibilität andere, individuell auf sie abgestimmte Medikamente (1).

In der dritten Phase soll die Behandlungsmethode bzw. Medikamentenwahl bei ausbleibendem Therapieerfolg überdacht und ggf. angepasst werden (1). Außerdem kann zu diesem Zeitpunkt eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden (1). Zudem spielt die individuelle Risikostratifizierung der Patienten/Patientinnen bei der Therapiewahl eine große Rolle. Dabei besteht das Ziel in einer Senkung der Mortalitätsrate (1, 12).

1.2 Rechtes Herz und Lungenzirkulation

Das pulmonal-arterielle Gefäßsystem ist durch einen minimalen Anstieg von Druck (mPAP) und Widerstand (PVR) auch bei steigender Auswurfleistung (HZV) des rechten Ventrikels (RV) gekennzeichnet (13). Bei PH sind beide Parameter erheblich erhöht; es wird von einer sogenannten erhöhten Nachlast gesprochen, gegen die das rechte Herz bei Auswurf des Blutvolumens anarbeiten muss (14). Um die Pathologie des rechten Herzens bei PH verstehen zu können, muss deshalb neben der Funktion des RV auch ein besonderes Augenmerk auf die Physiologie und ggf. Pathologie des Gefäßsystems der Lunge gelegt werden (14).

1.2.1 Lage und Bestandteile rechtes Herz

Zu den Bestandteilen des rechten Herzens werden das rechte Atrium (RA), der RV sowie die Trikuspidal- und die Pulmonalklappe gezählt (15). Die beiden Klappensysteme (und damit die Ein- und Ausstrombahn) sind durch eine muskuläre Falte, das ventrikuläre

Infundibulum, voneinander getrennt (16). Der RV bildet die inferiore Begrenzung des Herzumrisses, liegt ventral dem Sternum an und dorsal dem linken Herzen auf und besitzt eine dreieckige bzw. Halbmondform (15, 16). Die Grundstruktur des RV lässt sich nach den angrenzenden Strukturen in einen anterioren sternocostalen, einen pulmonalen posterioren und einen an das Diaphragma grenzenden inferioren Teil aufspalten (15).

1.2.2 Rechtes Atrium

Der rechte Vorhof stellt sich meist in einer dreieckigen Form dar und ist durch ein interartriales Septum vom linken Atrium (LA) getrennt (15). Anatomisch lässt es sich in vier Teile gliedern (15): die Einstrombahn mit Zuflüssen aus der Peripherie durch die beiden großen Hohlvenen (V. cava inferior und V. cava superior), den Appendix, den Vorhofkörper und das Vestibulum, das durch die Trikuspidalklappe basal begrenzt ist (15). Die Wanddicke überschreitet physiologisch nicht den Wert von 2 mm (15). Anatomische Besonderheiten des RA sind zum einen der sich darin befindende Sinus coronarius (Zuflüsse der Koronarvenen unmittelbar über der Trikuspidalklappe) und zum anderen der Sinusknoten, der sich im Sulcus terminalis (der von der muskulären Crista terminalis aufgeworfen wird) befindet (15).

1.2.3 Trikuspidalklappe

Die Segelklappe trennt das RA vom RV und setzt sich aus drei Teilen (anteriores, posteriores und septales Segel) zusammen, die über Sehnenfäden gespannt werden, Verbindungen zu den Papillarmuskeln besitzen und an einen bindegewebigen Ring inserieren (15). Morphologisch zeigt sich eine Abhängigkeit von der Herzaktion insofern, als sich die Klappe in der Diastole oval mit einem Flächeninhalt zwischen 7 cm^2 und 9 cm^2 darstellt, während die Form in der Systole ellipsenähnlich ist und sich die Fläche sichtbar verkleinert (15).

1.2.4 Pulmonalklappe

Durch die Taschenklappe wird die Ausstrombahn des RV von der PA getrennt (15). Die Pulmonalklappe ist damit die am weitesten superior liegende Klappe des Herzens (hinter dem zweiten und dem dritten Rippenknorpel am Übergang zum Sternum) und lässt sich ebenfalls in drei Teile (anterior, rechts, links) gliedern (15, 16).

1.2.5 Rechter Ventrikel

In der Vergangenheit spielte der RV im Vergleich zum LV eine eher untergeordnete Rolle in der wissenschaftlichen Forschung, jedoch rückt in den letzten Jahren auch das rechte Herz immer mehr in den Fokus der Wissenschaft (15). Es wurde festgestellt, dass Pathologien des linken Herzens zum Teil durch Fehlfunktionen des RV bedingt sein können. Außerdem wurden verschiedene Krankheitsbilder, wie beispielweise das der PH, entdeckt, die vorrangig das rechte Herz betreffen (15).

1.2.5.1 Embryonalentwicklung rechter Ventrikel

Das unterschiedliche Verhalten von RV und LV bei Druck- und Volumenzunahme lässt sich unter anderem mit der fetalen Entwicklung erklären (15). Während der LV aus der ursprünglichen Herzanlage hervorgeht, bilden medsodermale Zellen der ursprünglichen Pharynx-Anlage den anterioren Herzmuskel und damit den RV mitsamt Ausstrombahn (15). In der Embryonalzeit ist der RV der dominante Ventrikel, durch dessen Pumpleistung das sauerstoffreiche Blut über eine Shunt-Verbindung (Foramen ovale und Ductus arteriosus) in den Kreislauf des Fötus gelangt (15). Bezüglich Kraftleistung und Wanddicke lässt sich beim Fötus kein relevanter Unterschied zwischen RV und LV feststellen (15).

1.2.5.2 Postnatale Entwicklung rechter Ventrikel

Nach der Geburt schließen sich die zuvor bestehenden Shunt-Verbindungen und der RV pumpt venöses Blut über die PA in die Lunge (15). Diese Umstellung ist unter anderem auf die signifikante Abnahme des Widerstands im pulmonalen Gefäßsystem zurückzuführen (15). Im Verlauf des ersten Lebensjahres reduziert sich die Wanddicke des RV, und die Nachgiebigkeit der rechtsventrikulären Wand nimmt zu (15). Die Wanddicke des RV beträgt nach Abschluss dieses Prozesses weniger als 5 mm, was etwa einem Sechstel der Wanddicke des LV entspricht (15). In der postpartalen Phase nimmt der RV eine sichelförmige Morphologie an (15).

1.2.5.3 Morphologie rechter Ventrikel

Der RV lässt sich anhand seiner Struktur und Funktion in die folgenden drei Teile gliedern:

– die Einstrombahn, die apikal durch den Haltering der Trikuspidalklappe begrenzt wird und die Trikuspidalklappe enthält (15, 16) – diese wird auch als rechtsventrikulärer Einflusstrakt (right ventricular inflow-tract, RVIT) bezeichnet (15, 16);

– die Ausstrombahn, die durch die Pulmonalklappe begrenzt wird und als rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (right ventricular outflow-tract, RVOT) bezeichnet wird (15, 16);

– den apikalen Abschnitt des rechten Ventrikels (RV), der eine Fülle an Trabekelstrukturen aufweist, von denen einige mit den Papillarmuskeln verknüpft sind (15, 16) – dieser wird auch als apikal-trabekulärer Teil (apical trabecular) bezeichnet (15).

Die bildgebenden Verfahren verdeutlichen signifikante Unterschiede in der Morphologie der Trabekeln zwischen dem rechten und dem linken Herzen (15). Im RV sind die muskulären Strukturen zahlreich und gröber beschaffen, während sie im LV feiner ausgebildet sind (16).

1.2.5.4 Herzaktion des rechten Ventrikels

Die physiologische Kontraktion des RV, die einen Volumenauswurf in die PA nach sich zieht, lässt sich in folgende Phasen unterteilen (15):

a) Verkürzung der Kammer entlang der Longitudinalachse (15) – Einstrombahn sowie apikaler Anteil kontrahieren dabei 25 ms bis 50 ms vor dem Infundibulum, wodurch eine peristaltische Welle entsteht; durch die Kontraktion wird der bindegewebige Ring der Trikuspidalklappe nach apikal verlagert (15);
b) Verkleinerung des Ventrikelvolumens durch Kontraktion der querverlaufenden Anteile (15);
c) Verkleinerung des Volumens durch Kontraktion der Kardiomyozyten der Ventrikelwand und des interventrikulären Septums (15) – dies wird durch die Kontraktion des LV unterstützt, da beide Ventrikel über gemeinsame spiralförmige Muskeln miteinander verbunden sind (15); hierbei wird davon ausgegangen, dass durch die Kopplung 20–40 % des rechtsventrikulären endsystolischen Drucks auf die Arbeit des LV zurückzuführen sind (15).

1.2.5.5 Perfusion des rechten Ventrikels

Der RV wird bei dem überwiegenden Teil der Bevölkerung durch beide Koronararterien versorgt (15). Der größere Anteil entfällt dabei auf die rechte Arteria coronaria, die v. a. für die Versorgung von basalen und lateralen Strukturen zuständig ist (15). Die linke Arteria coronaria versorgt währenddessen meist die apikalen und anterioren (Wand und interventrikuläres Septum) Strukturen (15). Im Gegensatz zum LV ist die Perfusion beim RV weniger herzzyklusabhängig und stellt sich sowohl in Diastole als auch in Systole als relativ konstant dar (15). Es wird vermutet, dass die eben genannten Eigenschaften beide die niedrigere Rate an Ischämieschäden des RV bedingen (15).

1.2.5.6 Gewebe rechter Ventrikel

Die Kardiomyozyten sind in ein dreidimensionales Netz aus Bindegewebsfasern eingebettet (16). Zellkontakte lassen sich apikal, basal wie auch lateral nachweisen (16). Die überwiegende Mehrheit der Zellen ist entlang der Längsachse des Herzens ausgerichtet, wobei Unterschiede bezüglich der Faserausrichtung zwischen den einzelnen Gewebsschichten bestehen (16). Außerdem sind wie oben erwähnt RV und LV über gemeinsame Myofibrillen gekoppelt (15).

1.2.5.7 Unterschied rechter und linker Ventrikel

In der folgenden Tabelle 1 werden zusammenfassend die wesentlichen Unterschiede zwischen RV und LV aufgeführt.

Tabelle 1: Unterschiede zw. RV und LV

Parameter	**Wert im RV**	**Wert im LV**
Wanddicke in mm	2–5	7–11
Muskelmasse in g/m2	17–34	65–110
Anzahl Papillarmuskeln	3	2
Form	pyramidenförmig	zylindrisch
Verkürzungsrichtung	longitudinal	circumferentiell, radiär
systolischer Druck in mmHg	15–30	90–140
diastolischer Druck in mmHg	1–7	5–12

aus: (15, 16)

1.2.6 Funktion rechter Ventrikel

Die Aufgabe des RV besteht darin, das venöse Blut aus der Peripherie des Körperkreislaufes in die PA zu pumpen (15). Hierbei muss, bedingt durch Serienschaltung mit der linken Herzhälfte, die Auswurfleistung des RV ca. der des LV entsprechen (15). Die Ejektionsfraktion (ejection fraction, EF) des RV stellt sich hierbei durch ein höheres enddiastolisches Volumen bei gleichem Schlagvolumen als etwas geringer dar (15).

1.3 Mechanik

Wie aus der obigen Tabelle 1 ersichtlich, handelt es sich beim LV um einen dickwandigen Muskel, der als Hochdrucksystem fungiert und dessen Aufgabe im Pumpen des Blutvolumens in den Systemkreislauf besteht (15). Obwohl der RV weniger als 20 % der Muskelmasse des LV besitzt, ist er dazu in der Lage, ca. das gleiche HZV zu erbringen (15). Dies liegt neben einem höheren Oberfläche-Volumen-Verhältnis v. a. daran, dass der RV an die PA und damit an ein Niederdrucksystem mit hoher Dehnbarkeit und niedrigem Gefäßwiderstand gekoppelt ist (15).

Tabelle 2: Drücke und Widerstände in der PA

Parameter	**Wert**
systolischer Druck PA in mmHg	13–26
diastolischer Druck PA in mmHg	6–16
mittlerer Druck PA in mmHg	8–20
PVR in dyn · s · cm^{-5}	12–100

aus: (17)

Die Nachgiebigkeit (pulmonal arterial compliance, PAC) der Gefäße ist entsprechend hoch und kann grob durch die Formel PAC = SV / PP (SV: Schlagvolumen, PP: Druckpuls) ermittelt werden, wobei erfahrungsgemäß die hierbei berechneten Werte die tatsächlich gegebenen Werte häufig übersteigen (14). Die Bedeutsamkeit der hämodynamischen Gegebenheiten der Lungenzirkulation wird durch die nur kurze Dauer der isovolumetrischen Kontraktion des RV verdeutlicht (15). Da der in den PA vorhandene diastolische Druck gering ist, werden nur ca. 25 % der Herzarbeit (im Vergleich zum Körperkreislauf) benötigt, um den Druck der PA zu übersteigen und so einen Volumenauswurf des rechten Herzens zu erzeugen (15). Ein Parameter, der als valide für die Darstellung der rechtsventrikulären Kontraktilität und damit für die Funktion gilt, ist die maximale

Ventrikelelastizität (Emax) bzw. die endsystolische Ventrikelelastizität (Ees) (14, 15). Die Steigung der einzelnen ESPVR ist die sogenannte end-systolic elastance; diese gilt als Wert der lastunabhängigen Kontraktilität (14, 15). Unter experimentellen Bedingungen wurde für die Emax des RV der Wert 1,3 (± 0,84) mmHg ermittelt, während der Wert für den LV ca. viermal höher ist (14, 15). Emax wird hierbei durch die Dicke der Muskelwand sowie die Stärke der Myozyten bestimmt, steigt bei Belastung an und ist vom momentanen Volumen unabhängig (14, 15). Die experimentell erhobenen Werte ermöglichen die Schlussfolgerung, dass das rechte Herz deutlich stärker als das linke von Änderungen der Nachlast betroffen ist (15). In der nachfolgenden Tabelle 3 werden ungefähre Werte angegeben, um den Zusammenhang zwischen dem HZV und dem Druck der nachgeschalteten Gefäße zu veranschaulichen.

Tabelle 3: Zusammenhang zw. PA-Druck und RV-HZV sowie Zusammenhang zw. Druck in der Aorta und LV-HZV

Druck in PA in mmHg	**HZV RV in %**	**Druck in Aorta in mmHg**	**HZV LV in %**
15–17	100	100	100
30	< 75	135	90

aus: (15)

Die Nachlast kann neben erhöhtem Druck in den arteriellen Gefäßen auch durch einen erhöhten Gefäßwiderstand in der PA bzw. der Aorta entstehen (15). Der PVR in der PA ist vom HZV abhängig und steigt bei Hypoxie durch Kontraktion der Lungengefäße (Euler-Liljestrand-Mechanismus) sowie Hyperkapnie (15). Auch eine eventuell vorhandene Vorlast beeinflusst die Ventrikelfunktion (15). Im physiologischen Fall erhöht das hieraus resultierende vermehrte enddiastolische Volumen die Auswurfleistung des Herzens (Frank-Starling-Mechanismus) (15). Anhand von Parametern wie der Füllungszeit der Ventrikel, dem Blutvolumen, der Herzfrequenz und der ventrikulären Compliance lässt sich hierbei bestimmen, ob eine hämodynamisch relevante Vorlast vorhanden ist (15). Zusätzlich beeinflusst das sogenannte Prinzip der Kopplung die Funktion des Herzens (14). Bei einem gesunden Herzen ist die Kontraktionsstärke des Ventrikels an die Belastung des arteriellen Systems angepasst, sodass eine effiziente Energieübertragung gewährleistet wird (14). Da das Blutvolumen vom RV in die PA fließt, ist neben Emax auch die Elastizität der Arterie (Ea) auschlaggebend (14, 18).

1.4 Pathologien bei pulmonaler Hypertonie

Auf Grund der oben beschriebenen erhöhten pulmonalen Nachlast und der dadurch bedingten Hypertrophie des RV kann bei PH-Patienten/-Patientinnen durch verschiedene Mechanismen eine Schädigung des rechten Herzens bis hin zum Herzversagen auftreten (15).

1.4.1 Synchronizität und Rhythmusabhängigkeit

Die Funktionalität des RV ist stark von der Synchronität zwischen der RV-Kontraktion und dem Schlagrhythmus des LV abhängig (15). Wenn nun wie bei der PH der Druck in der PA erhöht ist, nimmt die Wandspannung des RV zu (15). Dies führt zunächst zu einer verlängerten Ejektionsdauer und schließlich dazu, dass sich die rechte Herzhälfte noch in der Systole befindet, während die linke bereits in die Diastole eingetreten ist (15). Wie oben beschrieben, hängt die Leistung der rechten Seite stark von der auf der linken Seite geleisteten Arbeit ab (15). Eine mechanisch nicht gleichmäßige Ventrikelkontraktion zieht somit ein v. a. rechtsseitig vermindertes HZV nach sich (15).

1.4.2 Anpassungsmechanismen

Der Ventrikel kann sich teilweise an die neuen Bedingungen adaptieren und somit zumindest zum Teil die Aufrechterhaltung einer diastolischen und systolischen Funktion gewährleisten (15). Bei PH-Betroffenen wird häufig neben einer runderen Form des RV eine Vergrößerung des rechten Herzens und dabei speziell des Ventrikels beobachtet (15). Dies lässt sich anhand des Laplace-Gesetzes: $\sigma = \frac{P \cdot r}{h}$ (σ = Wandspannung, P = Druck, r = Radius, h = Wanddicke) erklären (15). Da der Druck bei Vorliegen einer PH erhöht ist, kann durch eine Erhöhung der Wanddicke die Steigerung der bestehenden Wandspannung verhindert bzw. vermindert werden (15). Eine Hypertrophie der Herzwände und das daraus resultierende höhere Masse-Volumen-Verhältnis wird hierbei v. a. durch eine vermehrte Proteinbiosynthese von Kardiomyozyten sowie durch eine Vergrößerung der Zellen und somit durch die Erhöhung der Sarkomer-Zahl erzeugt (15). Außerdem steigt die Syntheserate der extrazellulären Matrix an (15). Im Vergleich zum rechten hypertrophiert der linke Ventrikel erst bei einem entsprechend höheren Druck. Dies hat seinen Grund v. a. in der deutlich dickeren Muskelwand (19).

1.4.2.1 Adaptive vs. maladaptive Anpassung

Der RV verändert sich als Folge des erhöhten mPAP, wobei diese Anpassung sowohl adaptiv als auch maladaptiv vor sich gehen kann (15). Während das Masse-Volumen-Verhältnis bei der adaptiven Anpassung relativ gering ist und diastolische wie systolische Funktion weitgehend erhalten bleiben, ist die maladaptive Umstellung durch eine ausgeprägtere Hypertrophie bei vermindertem HZV gekennzeichnet (15). Durch die erhöhte Nachlast wird eine vermehrte Volumenfüllung des RV sowie eine verlängerte Auswurfzeit desselben bedingt (14). Dies führt dazu, dass sich die rechte Herzhälfte am Ende der systolischen Phase befindet, während in der linken bereits die Diastole begonnen hat (14). Das interventrikuläre Septum wird somit nach links verschoben (14). Eine Folge dessen ist eine weitere Versetzung der beiden Kontraktionsrhythmen, da die Myozyten des RV einer größeren Spannung als jene des LV ausgesetzt sind; daraus resultieren verlängerte Kontraktions- und Aktionspotentialdauern (14, 15, 19). Bei einer maladaptiven Hypertrophie kommt der Steigung des Masse-Volumen-Verhältnisses eine besondere Relevanz zu, denn die Ergebnisse diverser Studien deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen dem errechneten Quotienten und der Überlebensdauer der Patienten/Patientinnen besteht (20).

1.4.2.2 Adaptation auf zellulärer Ebene

Die erhöhte Rate von Herzrhythmusstörungen bei PH-Patienten lässt sich unter anderem mit der größeren Dichte der extrazellulären Matrix erklären (15, 19). Diese führt zu einer Verschiebung der Elektrolytkonzentration und damit des elektrischen Gleichgewichts (15, 19). Eine weitere Problematik kann sich bei einer Kombination aus einer Stoffwechsel- und einer Durchblutungsveränderung des Herzens ergeben (15). Unter der Belastung lässt sich ein Umbau der Zellen beobachten (15). Die Apoptoserate steigt, während die Angiogeneserate sinkt (14, 15). Muskelzellen werden vermehrt durch anderes Bindegewebe ersetzt, das Gewebe wird hierdurch steifer und die Produktion an reaktiven Sauerstoffspezies steigt an, wohingegen die sauerstoffabhängigen Stoffwechselvorgänge vermindert ablaufen (14, 15, 19).

1.4.3 Volumenbelastung

Eine Volumenüberlastung wird vom RV laut Literatur besser als eine Druckbelastung toleriert (15). Feststellbar ist dies unter anderem bei Patienten/Patientinnen mit einem vorliegenden Links-rechts-Herz-Shunt und damit einer erhöhten Volumenfüllung des RV (15). Diese weisen zum einem erst zu späteren Zeitpunkten Symptome auf und haben zum anderen auch nach Shunt-Umkehr (Eisenmenger-Syndrom) weniger Beschwerden als Patienten/Patientinnen mit idiopathischer Form (15).

1.4.4 Rechtsherzversagen

Die bei PH vermehrt auftretende Inzidenz von Rechtsherzversagen kann auf die oben beschriebenen verschiedenen pathologischen Prozesse im Körper der Patienten/Patientinnen zurückgeführt werden (15). Anhand einer Analyse der bei Rechtsherzversagen vorliegenden Veränderungen lassen sich diese in die drei folgenden Unterklassen gliedern (15). Bei PH sind hierbei v. a. Klasse 1 und z. T. Klasse 2 relevant (15).

- Klasse 1: Versagen des RV durch erhöhte Nachlast (z. B. bedingt durch Linksherzfehler, Lungenembolie, PAH, Lungengefäßstenose, Verengung RVOT) (15)
- Klasse 2: Versagen des RV durch erhöhtes Volumen (z. B. bedingt durch Trikuspidal-/Pulmonalklappeninsuffizienz, Vorhofseptumsdefekt, pathologischen pulmonal-venösen Rückfluss) (15)
- Klasse 3: Versagen des RV ohne Vorliegen von PH (15)

1.5 Echokardiografie

Als etablierte Untersuchungsmethode des rechten und linken Herzens im klinischen Alltag gilt die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie (TTE) (21). Vorteile gegenüber neueren bildgebenden Verfahren bestehen darin, dass die Untersuchung kostengünstig, relativ simpel und nichtinvasiv vonstattengeht (21). Zudem sind die benötigten Geräte transportabel und in vielen Einrichtungen leicht verfügbar (21). Die TTE des rechten Herzens stellt allerdings nicht nur anatomiebedingt eine Herausforderung dar (21). In der Vergangenheit herrschte zudem ein Mangel an Referenzdaten (21). Seit einiger Zeit veröffentlicht und aktualisiert die Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography, ASE) gemeinsam mit der Europäischen Kardiologie-Gemeinschaft (European Society of Cardiology, ESC) Standards bezüglich der Messung der Parameter sowie normierte Referenzwerte (22). Bei den vorliegenden Werten handelt es sich um aus Metaanalysen gewonnene Durchschnittswerte von nicht an einer Herz- oder/und Lungenerkrankung leidenden Erwachsenen (22). Die im Jahre 2015 ausgewerteten Daten können jedoch nicht eins zu eins in den klinischen Alltag übertragen werden, da größtenteils weder die Körperoberfläche (body surface area, BSA) und die Körpergröße noch das Geschlecht und die körperliche Fitness einbezogen wurden (22–24). Nach den ESC/ERC-Richtlinien sollte eine echokardiografische Untersuchung bei Verdacht auf PH durchgeführt werden, der Befund allein reiche aber für eine Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten/der Patientin nicht aus (1, 25).

1.5.1 Ebenen

Durch variierende Positionen des Schallkopfes ist eine Darstellung des Herzens mit Gefäß- und Klappensystemen aus verschiedenen Blickwinkeln möglich (15). Die Summe der Einstellungen ermöglicht es anhand von erhobenen Daten zu Größe, Volumen und Kontraktilität, quantitative sowie qualitative Aussagen zu Strukturen und Funktion des rechten Herzens zu treffen (15, 23). In der nachfolgenden Tabelle 4 werden verschiedene Ebenen mitsamt den darin sichtbaren Strukturen aufgeführt.

Tabelle 4: TTE-Ebenen mit sichtbaren anatomischen Strukturen

Ebene	**Struktur**
parasternal lange Achse der ant. RV-Wand	• RV • RVOT
parasternal lange Achse des RVOT und des RA	• RVOT • Infundibulum • Pulmonalklappe • RA
parasternal lange Achse der RV-Einstrombahn	• ant. und inf. RV-Wand • ant. und post. Trikuspidalklappensegel • Einmündung V. cava inf.
parasternal kurze Achse des basalen RV	• basale ant. RV-Wand • RVOT • Mitral- und Pulmonalklappe
parasternal kurze Achse auf Höhe der RV-Verzweigung	• Pulmonalklappe • PA mit Ästen
parasternal kurze Achse auf Mitralklappenebene	• basale ant., inf. und lat. RV-Wand • Bewegungen des Septums • RV-Form
parasternal kurze Achse auf Papillarmuskelebene	• mittlere ant., inf. und lat. RV-Wand • Bewegungen des Septums • RV-Form
apikaler Vier-Kammer-Blick	• Form RV und RA • Funktion RV und RA
RV-fokussierter apikaler Vier-Kammer-Blick	• Form RV und RA • Funktion RV und RA • freie Wand RV
RV-modifizierter apikaler Vier-Kammer-Blick	• lat. Wand RV • schräger Anschnitt RA
RV-apikaler Fünf-Kammer-Blick	• ant. lat. Wand RV • Aorta
apikaler Sinus coronarius	• post. lat. Wand RV • Sinus coronarius
RV-subcostaler Vier-Kammer-Blick	• RV-Wanddicke
subcostal kurze Achse des basalen RV	• basale RV-Wand • Einstrombahn und RVOT • Pulmonalklappe • PA mit Ästen

aus: (22, 23)

1.5.1.1 Rechtes Atrium

Durch eine Abmessung der Fläche vom lateralen Teil der Trikuspidalklappenebene entlang der endokardseitigen RA-Wand bis hin zu deren medialem Teil (ausgeschlossen V. cava sup. und inf. sowie Bereich zwischen den Segeln) lässt sich der atriale Flächeninhalt (right atrial end-systolic area, RAESA) bestimmen (23). Dieser Parameter wird als eine der wenigen Ausnahmen in der Ventrikelsystole bestimmt, da zu diesem Zeitpunkt das Atriumvolumen einen Maximalwert erreicht (23).

1.5.1.2 Einstrombahn

Die Messung der Größen der Einstrombahn des RV (right ventricular dimension, RVD) erfolgt enddiastolisch (22, 23). Hierbei lässt sich RVD1 als maximaler transversaler Parameter im basalen Drittel des RV, RVD2 im mittleren Drittel (ca. Hälfte der Strecke zwischen Apex und RVD1) und RVD3 als longitudinale Strecke vom Apex zur Ebene der Trikuspidalklappe bestimmen (22, 23). Des Weiteren können im gleichen TTE-Fenster die enddiastolische Fläche (end-diastolic area, EDA) sowie die endsystolische Fläche (end-systolic area, ESA) erhoben werden (22, 23). Dabei wird die innere Begrenzung des RV vom lat. Trikuspidalklappensegel entlang der freien Wand zum Apex und von dort entlang des interventrikulären Septums zurück zum medialen Trikuspidalklappensegel nachgezeichnet (22, 23).

1.5.1.3 Ausstrombahn

Die Werte des RVOT werden ebenfalls enddiastolisch bestimmt (22). Die proximale Distanz (RVOT prox.), die von der ant. freien RV-Wand bis zur Aortenklappe reicht, und die distale Distanz (RVOT dist.), die proximal der Pulmonalklappe vermessen wird, werden beide anhand der parasternalen kurzen Achse auf Höhe des basalen RV erhoben (22). Analog zu RVOT prox. Lässt sich der Wert RVOT in parasternal langer Achse (RVOT PLAX) erheben. Dieser reicht von der ant. freien RV-Wand zur Verbindungsstelle zwischen Aorta und interventrikulärem Septum (22).

1.5.1.4 Wanddicke

Die enddiastolische Wanddicke des RV (RV EDWT) kann entweder über den M-Mode oder über übliche Bildausschnitte wie beispielsweise den subkostalen Vier-Kammer-Blick bestimmt werden (22). Gemessen wird hierbei die ant. freie RV-Wand im Abstand

von ca. einer Länge der ant. Trikuspidalklappe (bei vollständiger Öffnung und Parallelstellung zur RV-Wand) (22).

1.5.1.5 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Durch den Wert TAPSE wird die im M-Mode gemessene maximale longitudinale Bewegung des Trikuspidalklappenrings angegeben (22).

1.5.1.6 Global Strain

Bei der Messung der Global Strain wird die longitudinale Dehnung bzw. Deformation der Herzwände mittels des Computerprogramms gemessen. Hierbei wird durch den in Prozent angegebenen Wert die Längenänderung des Ventrikelmyokards bestimmt (22, 26).

1.5.2 Referenzwerte

Tabelle 5: TTE-Referenzwerte

Parameter	Mittelwert z. T. mit Standardabweichung	Normbereich
RAESA in cm^2	14	14–15
RVD1 in mm	33 ± 4	25–41
RVD2 in mm	27 ± 4	19–35
RVD3 in mm	71 ± 6	59–83
RV EDA in Bezug auf BSA in cm^2/m^2	Männer: 8,8 ± 1,9 Frauen: 8,0 ± 1,75	Männer: 5–12,6 Frauen: 4,5–11,5
RV ESA in Bezug auf BSA in cm^2/m^2	Männer: 4,7 ± 1,35 Frauen: 4,0 ± 1,2	Männer: 2–7,4 Frauen: 1,6–6,4
RV EDWT in mm	3 ± 1	1–5
TAPSE in mm	24 ± 3,5	> 17

aus: (22, 23)

1.5.3 Zweidimensionale Messungen der Vena cava inferior

Messungen zur Bestimmung der Diameter der unteren Hohlvene werden in Rückenlage mit subcostalen langen Achseneinstellungen vorgenommen (22). Hierbei sollte der Schallkopf senkrecht zur langen Achse der V. cava inf. stehen und ca. 1–2 cm von der Einmündung in das RA entfernt sein (22). Physiologisch wäre ein Durchmesser von < 2,1 cm, der durch den Sniff-Test eine Abnahme von > 50 % aufweist (22). Wenn dies der Fall ist, wird von einem Gefäßdruck zwischen 0 und 5 mmHg ausgegangen (22). Bei

einem Kollaps von < 50 % wird ein pathologisch hoher Druck von 10–20 mmHg angenommen (22). Die hierbei gemessenen Parameter ermöglichen außerdem Rückschlüsse auf den im RA vorliegenden Druck (22).

1.5.4 Dreidimensionale transthorakale Echokardiographie

Durch den am Anfang dieses Jahrhunderts erlangten Fortschritt ist eine Echtzeitdarstellung des schlagenden Herzens inkl. Ein- und Ausstrombahn in dreidimensionaler Form möglich (27). Bezogen v. a. auf das rechte Herz ermöglicht dies auch bei stark hypertrophen Herzen eine ungefähre Bestimmung des enddiastolischen (EDV) und des endsystolischen Volumens (ESV) des RV und anhand dessen eine Berechnung der RV-EF (27). Die Fenstereinstellung soll bei Erstellung des 3D-Bildes den Bewegungen der Trikuspidalklappenebene folgen und das Moderatorband sowie die muskulären Trabekel miteinschließen (22, 27). Bei der Auswertung ist zu beachten, dass Diastole und Systole nicht nach der Aktion des gesamten Herzens, sondern nach dem minimal bzw. maximal vorhandenen RV-Volumen zu definieren sind (22, 27). Im Vergleich zum Herz-MRT (Magnetresonanztomographie) stellten sich die erhobenen Werte als valide dar, wobei das Volumen meist etwas kleiner bestimmt wurde (22, 27). Ebenso konnte in beiden Untersuchungen eine Abhängigkeit der RV-Größe und der EF von Alter, Ethnie und Geschlecht festgestellt werden (22, 28). Hierbei stellte sich heraus, dass sowohl Frauen als auch ältere Probanden ein kleineres RV-Volumen (in Bezug zum BSA) bei einer erhöhten EF aufweisen (22). Im Vergleich zu den im 2D-Bild erhobenen Werten waren die im 3D-Bild gewonnenen Daten untersucherunabhängiger und zeigten eine höhere Übereinstimmung mit den Kardio-MRT-Befunden (15). Einschränkend muss beachtet werden, dass die Datenlage zur dreidimensionalen TTE bezüglich Referenzwerten und Standards noch relativ gering ist (22).

Tabelle 6: 3D-TTE Referenzwerte

Parameter	**Mittelwert mit Standardabweichung**	**Normbereich**
RV EDV bezogen auf BSA in mL/m^2	Männer: 61 ± 13 Frauen: 53 ± 10,5	Männer: 35–87 Frauen: 32–74
RV ESV bezogen auf BSA in mL/m^2	Männer: 27 ± 8,5 Frauen: 22 ± 7	Männer: 10–44 Frauen: 8–36

aus: (22)

1.5.5 Transthorakale Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie

Die TTE-Untersuchung bietet eine Screening-Möglichkeit für Patienten/Patientinnen mit PH bzw. Verdacht auf PH (29). In Studien konnte durch die hohe Korrelation des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (systolic pulmonary arterial pressure, sPAP) in der TTE im Vergleich zum sPAP im RHK die diagnostische Relevanz der TTE bei PH aufgezeigt werden (30). Auch wenn der RHK unabdingbar für die endgültige Diagnose ist, können anhand der Bilder Aussagen über die vorherrschenden Drücke und Widerstände sowie die Morphologie und Funktion des Herzens getroffen werden (31). Als pathologisch wird ein Über-/Unterschreiten der folgenden Grenzwerte angesehen:

Tabelle 7: TTE-Grenzwerte der PH-Diagnostik

Parameter	**Grenzwert**
RVEDD basal in mm	> 42
RVEDD mittig in mm	> 35
RAESA in cm^2	> 18
TAPSE in mm	< 17
Wanddicke in mm	> 5
sPAP in mmHg	> 40

aus: (31)

1.6 Veränderungen in der Schwangerschaft

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft beginnen nach der Konzeption der Eizelle durch das Spermium und dienen dazu, optimale Bedingungen für die Beherbergung und Ernährung des Fötus zu schaffen (32). Generell lassen sich solche Veränderungen an jeglichen Organsystemen der Mutter feststellen, wobei sie sich mit Ende der Schwangerschaft nahezu vollständig zurückbilden (32). Im Folgenden werden die für das Thema relevantesten Veränderungen aufgezählt.

1.6.1 Hämatologische Veränderungen

Das Blutvolumen der Mutter nimmt ca. bis zur 34. Schwangerschaftswoche kontinuierlich und proportional zum Geburtsgewicht des Kindes um bis zu 50 % zu (32). Hierbei ist der Anstieg des Plasmavolumens höher als der der Erythrozyten (32). Dementsprechend sinkt deren relative Teilchenanzahl wie auch der Hämatokrit (Hkt) und die Hämoglobinkonzentration (Hb), während die korpuskulare Hämoglobinkonzentration (mean corpuscular heamoglobin conzentration, MCHC) und das mittlere korpuskulare Volumen (mean corpuscular volume, MCV) konstant bleiben (32). Trotz der vermehrten Ausschüttung von Erythropoetin (EPO) und der daraus resultierenden Erhöhung der absoluten Erythrozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert kommt es zu einer Verdünnungsanämie (33). Den Grenzwert, ab dem von einer Anämie gesprochen wird, bildet hier ein Hb unter 11 g/DL (33). Die Eisenaufnahme während der Gravidität steigt um das Zwei- bis Dreifache, die Folsäureaufnahme um das Zehn- bis Zwanzigfache und die Cobalaminaufnahme um das Zweifache (32). Durch die Schwangerschaft wird zudem das Koagulationsverhalten durch verminderte Fibrinogen-Lyse sowie sinkende Antithrombin- und Protein-S-Konzentration bei erhöhter Fibrinogen- und (VIII, IX, X) Gerinnungsfaktorkonzentration gesteigert (32). Zusätzlich ist auch die Thrombozytenzahl in der Schwangerschaft erhöht, wodurch die Gerinnungsneigung ebenfalls zunimmt (33). Durch die Gefäßdilatation, den vermehrten Druck auf die Iliacalgefäße sowie die vermehrte Immobilisation nimmt zudem die Wahrscheinlichkeit zu, dass ein Thrombus entsteht (34).

1.6.2 Herz-Kreislauf-System

Neben der häufig beobachtbaren Lageveränderung des Herzens, die sich zum Teil auch im EKG bemerkbar macht, beeinflusst die Schwangerschaft v. a. das maternale Gefäßsystem (32). Erhöhte Östradiol- und Prostaglandin-Konzentrationen fördern die Synthese

von endothelabhängigen Faktoren wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO) (32). Dieses bewirkt eine periphere Vasodilatation, wodurch der Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance, SVR) um bis zu 30 % sinkt (32). Gleichzeitig steigt das HZV der werdenden Mutter um bis zu 40 % (32). Der Maximalwert wird hier in der Regel zwischen der 20. und der 28. Woche erreicht; danach kann ein leichter Rückgang beobachtet werden (32). Die HZV-Steigerung wird zu geringem Teil durch eine erhöhte Herzfrequenz (HF plus 10–20 Schläge pro Minute), aber v. a. durch ein erhöhtes Schlagvolumen (SV) erzeugt (32). Die bereits frühe Zunahme von linksventrikulärer Muskelmasse, Kontraktilität und enddiastolischem Volumen bei gleichbleibendem enddiastolischem Druck ermöglicht die Steigerung des Volumenauswurfes (32). Zudem wird die Aufrechterhaltung des Kreislaufs auch durch Hormone und hierbei v. a. durch jene des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) gewährleistet (35, 36). Diese werden in der Schwangerschaft vermehrt produziert, wodurch die Wasser- und Natriumrückresorption gefördert wird (36). Während der Blutdruck in den ersten beiden Trimestern sinkt, steigt dieser im Vergleich zum nichtschwangeren Zustand im letzten Trimester an (32). Des Weiteren sinken der PVR sowie der pulmonale kolloidosmotische Druck, während der zentralvenöse Druck (ZVD) und der pulmonal-kapilläre Wedge-Druck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) annähernd konstant bleiben (32).

1.6.3 Atmung

Während der gesamten Schwangerschaft ist der Sauerstoffbedarf erhöht (32). Dies ist unter anderem durch die höhere Stoffwechselrate bedingt (32). Der erhöhte Bedarf wird durch eine Zunahme des Atemvolumens (weniger der Atemfrequenz) und damit einhergehend des Atemzeitvolumens (+ 40–50 %) gedeckt (32). Das v. a. in der Plazenta produzierte Gestagen Progesteron sowie die erhöhte Glucocorticoid-Konzentration (Bildung in Plazenta, Nebennierenrinde, Fettgewebe, Ovarien) unterstützen die physiologische Zunahme des Atemminutenvolumens (33, 37). Bedingt durch die vermehrte Kohlenstoffdioxidabatmung und die gesteigerte O_2-Aufnahme kann eine leichte respiratorische Alkalose mit pH-Werten zwischen 7,40 und 7,47 (vgl. Nichtschwangere 7,35–7,45) entstehen, die durch den Abfall des Bicarbonats auf 18–22 mmol/l (vgl. Nichtschwangere 20–28 mmol/l) vollständig kompensiert wird (32). In der späten Schwangerschaft ist das funktionale Residualvolumen, bedingt durch die apikalere Lage des Diaphragmas, verringert (32). Die Vitalkapazität bleibt jedoch unverändert, da die Senkung des

Diaphragmas während der Inspiration nicht beeinträchtigt wird (32). In einigen Fällen kann das Wachstum des Uterus (von 60 g auf bis zu 1000 g) jedoch auch zu einer Zunahme des abdominellen Drucks und damit zur Abnahme der Lungentotalkapazität führen (33). Dies kann sich klinisch als Dyspnoe darstellen (33).

1.7 Zirkulation zwischen Mutter und Fötus

Nach Implantation der befruchteten Eizelle bildet sich in der Uterusschleimhaut der Mutter unter Einfluss verschiedener Hormone die Decidua-Schicht (38, 39). Aus dieser gehen sowohl gefäßbildende als auch hämatopoetische Zellen hervor, die die maternalen Spiralarterien bilden (39). Die stattfindende Angiogenese ermöglicht so die Versorgung des Fötus/der Föten (39). Mit steigender Anzahl der Schwangerschaftswochen (SSW) verändern sich die spezifischen Gefäße; sie verlieren ihre vasomotorische Kontrollierbarkeit seitens des mütterlichen Organismus, wodurch die Spiralarterien dilatieren und so eine vermehrte Perfusion gewährleistet wird (38–40). Hierbei findet die Gefäßveränderung primär in den Zeiträumen der Trophoblasteninvasion (12–14 und 20–24 SSW) statt (38–40). Durch das entstehende stark durchblutete Gefäßbett, das einen niedrigen Gefäßwiderstand aufweist, wird ein ausreichender Austausch zwischen mütterlichem und kindlichem Blut im intervillösen Raum gewährleistet (41). Mit der bereits frühen Bildung der Plazenta geht auch jene der Nabelschnur einher (42). Diese zwischen 35 und 70 cm lange Struktur stellt hierbei die einzige Verbindung zwischen Mutter und ungeborenem Kind dar (42, 43). Jeglicher Gas-, Nährstoff- und Stoffwechselprodukttransport muss über die Nabelschnur erfolgen (42, 43).

1.8 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden echokardiografische Verlaufsuntersuchungen während und nach der Schwangerschaft durchgeführt, um folgende Frage zu beantworten:

Wie beeinflussen die hämodynamischen Veränderungen während einer Schwangerschaft die rechte Seite des Herzens?

Insbesondere wird dabei ein Vergleich zum Krankheitsbild der PH gezogen und auf mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede eingegangen.

2 Methodik und Material

2.1 Teilnehmerinnen

Für die Arbeit wurden vom 01.01.2018 bis zum 01.04.2020 quantitative Daten bei Felduntersuchungen an schwangeren Probandinnen erhoben. Diese konnten im Rahmen der Pränataldiagnostik am Universitätsklinikum Gießen Marburg (UKGM) am Standort Gießen freiwillig an der Studie teilnehmen. Insgesamt wurden 356 Frauen rekrutiert. Folgende Einschlusskriterien waren Teil der Studie: das Erreichen des achtzehnten Lebensjahres, die schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der Untersuchung (s. Anhang) sowie die schriftliche Einverständniserklärung für die Erhebung und Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form. Ausschlusskriterien stellten Adipositas per magna und Thoraxdeformationen dar, da bei Patientinnen mit den genannten Erkrankungen die Qualität der echokardiografischen Untersuchung nicht hätte gewährleistet werden können. Weitere Ausschlusskriterien waren sowohl der Abbruch der Schwangerschaft als auch die ärztliche Entscheidung, dass die weitere Teilnahme an der Studie nicht mehr vertretbar sei.

2.2 Datenerhebung

Alle teilnehmenden Patientinnen wurden nach chronischen Erkrankungen vor der Schwangerschaft gefragt. Bejahte die Teilnehmerin dies, wurde zusätzlich die Angabe der Art der Erkrankungen erbeten. Des Weiteren wurden neu aufgetretene Erkrankungen während der Schwangerschaft erfragt. Zusätzlich wurden Gewicht und Größe sowie der regelmäßige Nikotinkonsum erfasst. Außerdem gingen aus den durchgeführten Untersuchungen folgende Parameter hervor: Mehrlingsschwangerschaft ja/nein, APGAR-Score, Geburtsgewicht der Kinder und Datum der Entbindung. Ebenso wurden Daten zu der postpartalen Gesundheit der Kinder gesammelt. Diese wurden zum Teil klinisch in Untersuchungen und zum Teil anamnestisch per Telefon erhoben. Die echokardiografischen Werte wurden in der Ambulanz für PH des UGKM erstellt. Hierfür wurde das Gerät GE Vivid S60 verwendet. Die im Zuge dieses Prozesses entstandenen Bilder wurden offline gespeichert und anschließend mit der Software EchoPac ausgewertet. Bei Durchführung und Auswertung wurde auf die Empfehlungen der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) zurückgegriffen.

In den folgenden Tabellen 8–16 werden die Werte für die echokardiografisch erhobenen Parameter aufgeführt. Dabei wird jeweils Auskunft über die Ebene gegeben, auf der diese Werte erstellt wurden. Ebenso findet sich ein Hinweis, welche Technik hierbei zur Anwendung kam. Falls nicht anders angegeben, wurden die Werte standardmäßig entlang der inneren Wände des Herzens bestimmt.

Tabelle 8: LV-EF Bestimmung

Parameter	**Einstellung**	**Methode**
Links ventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LV EF)	4-Kammer-Blick	Berechnung anhand vom LV-Volumen zum Zeitpunkt der Enddiastole und zum Zeitpunkt der Endsystole Bestimmung durch Nachzeichnen des Volumens: Start: septale, basale LV-Wand auf Höhe Mitralklappenebene Mitte: LV-Apex Ende: freie, basale LV-Wand auf Höhe Mitralklappenebene

aus: (22)

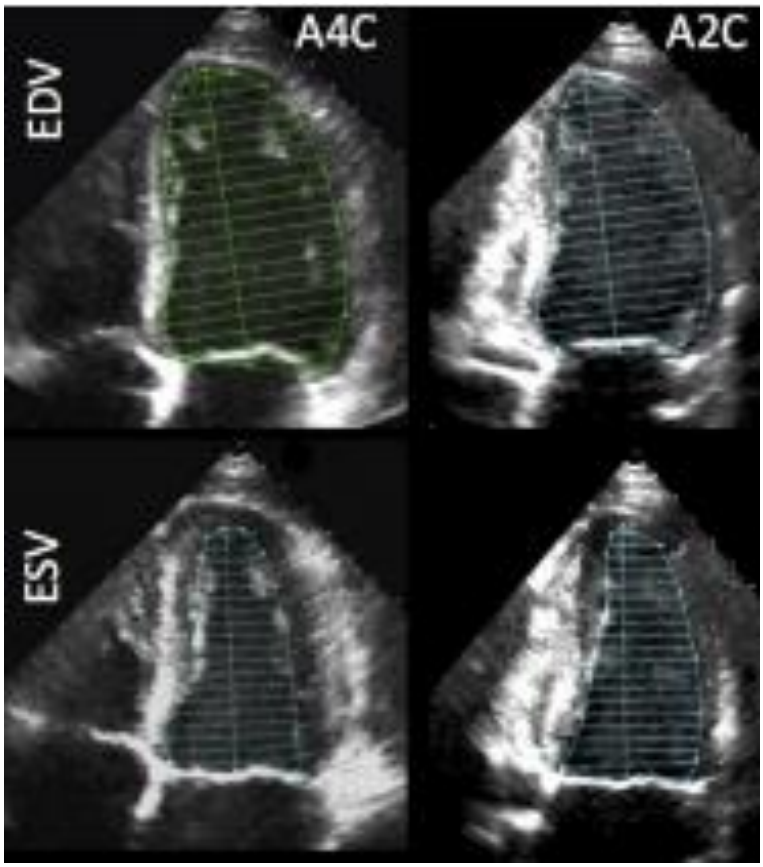


Abbildung 1: Messung der LV EF aus: (22)

Tabelle 9: LAESA-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Links atriale endsystolischer Flächeninhalt (left atrial end-systolic area, LAESA)	4-Kammer-Blick	Bestimmung durch Nachzeichnen des Flächeninhaltes am Ende der Systole: Start: septale Wand LA, Aussparung der Fläche unter den Mitralklappen Mitte: Basis des LA, Aussparung Einflusstrakt der Pulmonalvenen Ende: freie Wand LA, basal von der Mitralklappenebene

aus: (22)

Abbildung 2: Messung der LAESA aus: (22)

Tabelle 10: RVEDD Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Rechts ventrikuläre enddiastolische Dimension (right ventricular end-diastolic dimension, RVEDD)	RV fokussierter 4-Kammer-Blick	Bestimmung durch Messung linearer Dimensionen am Ende der Diastole: RVEDD basal: maximaler transversaler Durchmesser im basalen Drittel RV RVEDD mittig: transversaler Durchmesser im mittleren Drittel RV ungefähr auf Höhe der Papillarmuskeln RVEDD longitudinal: maximaler longitudinaler Durchmesser vom RV-Apex zur Ebene der Trikuspidalklappe

aus: (22, 23)

Abbildung 3: Messung RVEDD basal und mittig aus: (22)

Tabelle 11: RVEDA und RVESA Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Rechts ventrikulärer end-diastolischer Flächeninhalt (right ventricular end-diastolic area, RVEDA) und rechts ventrikulärer endsystolischer Flächeninhalt (right ventricular end-systolic area, RVESA)	RV fokussierter 4-Kammer-Blick	Bestimmung durch Messung Flächeninhalt RV einmal am Ende der Diastole und einmal am Ende der Systole: Start: freie, basale RV-Wand auf Höhe der Trikuspidalklappenebene Mitte: RV-Apex Ende: septale, basale RV-Wand auf Höhe Trikuspidalklappenebene

aus: (22, 23)

Abbildung 4: Messung RVEDA aus: (22)

Tabelle 12: RAESA-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Rechts atrialer endsystolischer Flächeninhalt (right atrial end-systolic area, RAESA)	RV-fokussierter 4-Kammer-Blick	Bestimmung durch Messung Flächeninhalt RA am Ende der Systole: Start: septale RA-Wand unmittelbar unter Trikuspidalklappenebene Mitte: Basis des RA Ende: freie RA-Wand unmittelbar unter Trikuspidalklappenebene Besonderheit: Aussparung der Fläche unter der Trikuspidalklappenebene

aus: (22, 23)

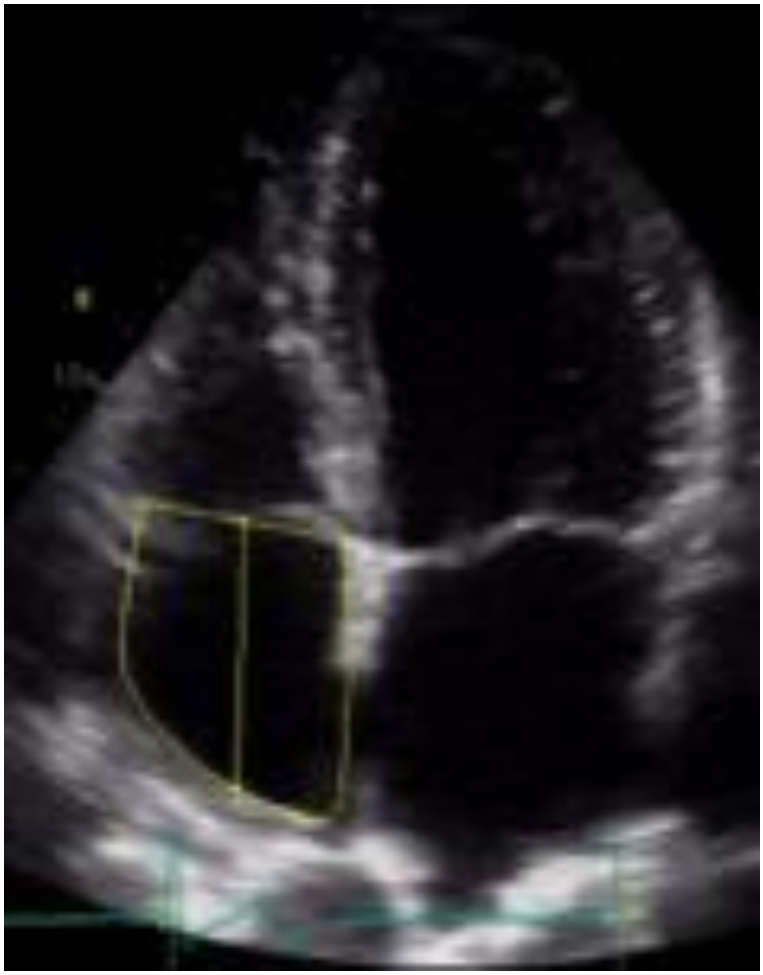


Abbildung 5: Messung RAESA aus: (22)

Tabelle 13: RV-Wanddicken-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
RV-Wanddicke	Subcostal	Messung der Wanddicke der freien RV-Wand: Start: innere freie Wand RV in der Enddiastole auf Höhe des vollständig geöffneten anterioren Segels der Trikuspidalklappe Ende: äußere Wand auf gleicher Höhe (90° Linie zur RV-Wand) Besonderheit: kardiales Fett und Papillarmuskeln müssen ausgespart werden

aus: (22)

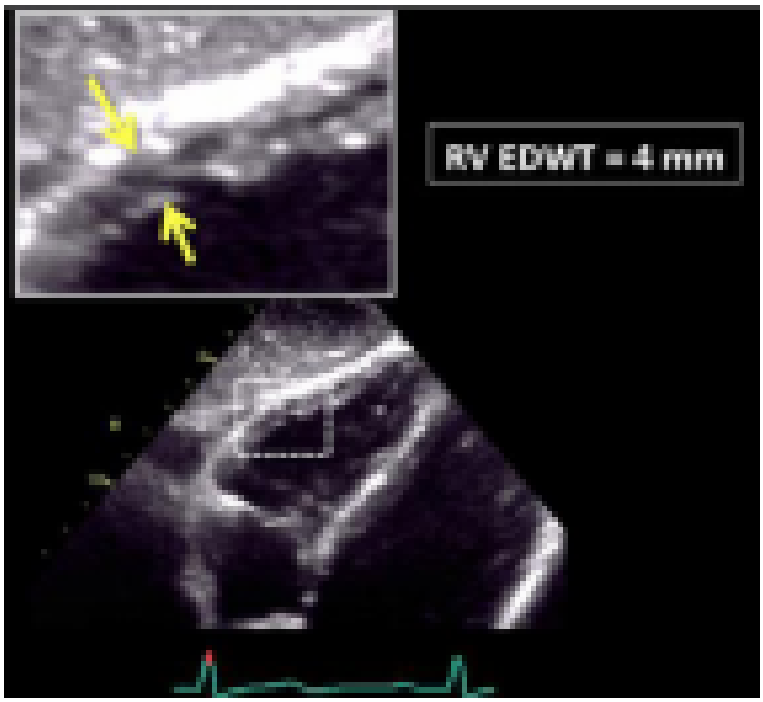


Abbildung 6: Messung RV-Wanddicke aus: (22)

Tabelle 14: TAPSE-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Systolische Trikuspidalklappen-ring-Bewegung (Tricuspid annulare plane systolic excursion, TAPSE)	4-Kammer-Blick mit M-Mode	Bestimmung im M-Mode durch Achse am lateralen Rand des Trikuspidalklappenrings: Messung der Summe der longitudinalen Bewegungen der Trikuspidal-klappenebene zwischen Enddiastole und Endsystole

aus: (22)

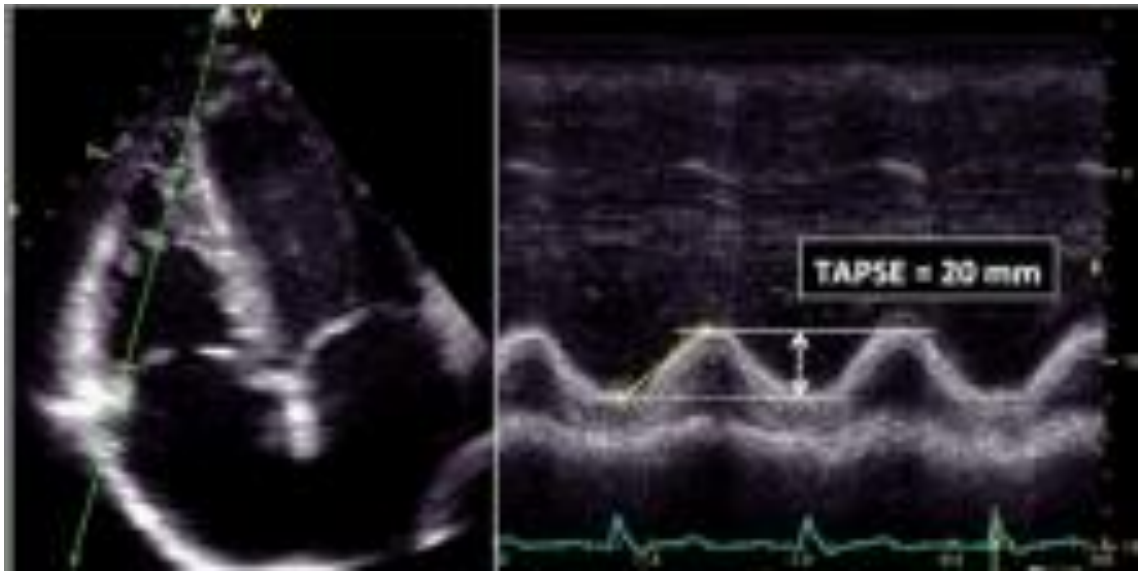


Abbildung 7: Messung TAPSE aus: (22)

Tabelle 15: ZVD-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Zentraler Venen-Druck (ZVD) und sPAP exklusive ZVD (systolic pulmonary artery pressure)	/	Abschätzung anhand von Herzgröße, Herzfunktion, Volumenstatus (z.T. Vena cava Kollapstest) und Gefäßmorphologie

aus: (22)

Tabelle 16: Global Strain-Bestimmung

Parameter	Einstellung	Methode
Global Strain	RV fokussierter 4-Kammer-Blick	Bestimmung eines gemittelten Wertes über zweidimensionale longitudinale Dehnung des RV Nachzeichen der RV-Wand: 1. Start: septale, basale RV-Wand auf Höhe Trikuspidalklappenebene 2. Mitte: RV-Apex 3. Ende: freie, basale RV-Wand auf Höhe Trikuspidalklappenebene Einteilung der RV-Wand in sechs Segmente durch das Programm Berechnung Einzelwerte durch das Programm basierend auf longitudinaler Dehnung mehrerer Punkte auf RV-Wand Mittelung der Daten durch das Programm für global strain

aus: (22)

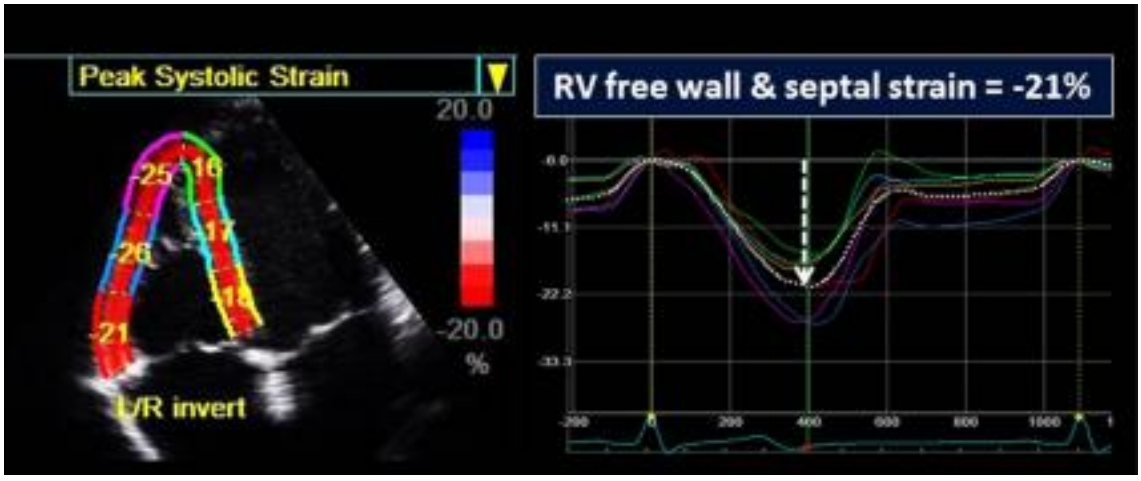


Abbildung 8: Messung global strain aus (22)

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS (IBM, Version 26, USA) und R (The R Foundation, Version 4.0, Vienna). Hierbei wurden deskriptive Verfahren angewandt. Im folgenden Ergebnisteil werden hinter den absoluten Zahlen in Klammern jeweils die entsprechenden relativen Häufigkeiten (bezogen auf die für diesen Parameter vorhandene Grundgesamtheit) angegeben. In den Tabellen ist die Anzahl der Grundgesamtheit mit n benannt. Für parametrisch verteilte Variablen wird das geometrische Mittel ± Standardabweichung angegeben, während für nonparametrisch verteilte Variablen der Median (25. Perzentil; 75. Perzentil) angegeben wird. Das Signifikanzniveau wurde, wie bei klinischen Studien üblich, auf $p < 0,05$ für alle statistischen Tests festgelegt. Um für parametrisch verteilte Parameter die Alternativhypothese auf signifikante Unterscheidung zu prüfen, wurden im Rahmen der Querschnittsanalyse ungepaarte t-Tests durchgeführt. Probandinnen, die zu den verschiedenen Trimina sowie post partum erschienen sind, wurden in einer longitudinalen Analyse betrachtet. Um bei diesen intraindividuelle Veränderungen festzustellen, wurden gepaarte t-Tests durchgeführt. Der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten zwischen den Werten lag für normalverteilte Werte der Pearson- und für nicht normalverteilte Werte der Spearman-Test zugrunde. Um anthropometrische und andere eventuelle Einflüsse auf die betrachteten Parameter zu untersuchen, wurden die zugehörigen Daten graphisch dargestellt und wurde im zweiten Schritt eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die für die Regressionsanalyse verwendeten Daten stammen alle von Probandinnen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im zweiten Trimenon befanden, da die Gesamtzahl der Daten hier am größten ist. Die Berechnung der Körperoberfläche (BSA, body surface area) erfolgte mit der Formel von DuBois und DuBois (1916) ($0,007184 \times \text{Gewicht in kg}^{0,425} \times \text{Höhe in cm}^{0,725}$) (44). Um die Werte indexgebunden darstellen zu können, wurden diese im Anschluss durch den BSA-Wert dividiert.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Insgesamt wurden Daten von 335 Probandinnen erhoben und ausgewertet. Während im ersten Trimenon 167 Probandinnen eine TTE erhalten haben, waren es im zweiten Trimenon 237, im dritten Trimenon 77 und postpartum 23 Probandinnen. Von den 167 Frauen, die im ersten Trimenon untersucht wurden, sind 82 auch im zweiten Trimenon erschienen, während 85 nicht mehr an der Studie teilgenommen haben. Von den 82 Probandinnen mit zwei Untersuchungen sind 37 auch im dritten Trimenon erschienen, während 45 ausgeschieden sind. Von den 37 Probandinnen sind 17 auch postpartal untersucht worden, während 20 Probandinnen zum Zeitpunkt der Analyse noch eine postpartale TTE erhalten haben. Von den 155 Probandinnen, die ihre Erstuntersuchung im zweite Trimenon hatten, haben 28 auch im dritten Trimenon eine TTE-Untersuchung erhalten, während dies bei 127 nicht der Fall war. Von den 13 Probandinnen mit Erstuntersuchung im dritten Trimenon ist bis zum Zeitpunkt der Analyse keine postpartal erschienen. Im folgenden Flowchart (Abbildung 9) werden die eben beschriebenen Studienein-/ausstiege veranschaulicht. Auf Grund der weltweiten Covid-19-Pandemie wurden ab Januar 2020 weder neue Studienteilnehmerinnen akzeptiert noch bei bereits eingeschlossenen Probandinnen weitere TTE-Untersuchungen durchgeführt.

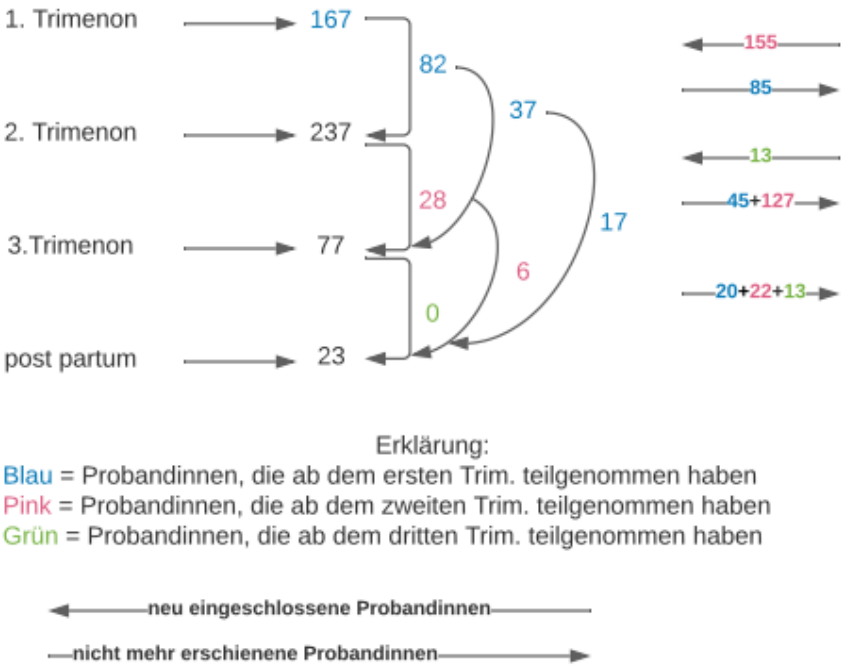


Abbildung 9: Flowchart über Studieneinschluss und -ausstieg der Probandinnen

Die untersuchte Kohorte, die eine Grundgesamtheit von 355 Probandinnen umfasst, schließt 127 (35,8 %) Frauen ein, die ihren Angaben zufolge weder vor noch während der Schwangerschaft unter einer Erkrankung litten. Vor Beginn der Schwangerschaft wiesen 133 (37,5 %) der Frauen keine Erkrankung auf. In der folgenden Tabelle 17 werden die in der Studie erfassten Krankheiten und deren Häufigkeiten aufgelistet.

Tabelle 17: Erkrankungen der Probandinnen

Art der Erkrankung	**Häufigkeit**
Hypothyreose	74 (20,8 %)
Hyperthyreose	2 (0,6 %)
Hämophilie	5 (1,4 %)
Thrombophilie	22 (6,2 %)
thromboembolisches Event	12 (3,4 %)
kardiale Erkrankungen	16 (4,5 %)
Diabetes mellitus	7 (2 %)
Asthma/Neurodermitis	20 (5,6 %)
sonstige Allergien	57 (16,1 %)
sonstige Krankheiten	73 (20,6 %)

Nur eine der Frauen litt an Thrombophilie und berichtete zugleich über ein thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit. Von den 355 Studienteilnehmerinnen erlitten 29 (8,2 %) während oder durch die Schwangerschaft eine weitere Erkrankung. Insgesamt 15 (4,2 %) der Probandinnen erkrankten an einem Gestationsdiabetes, während eine Probandin (0,3 %) einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus entwickelte. Die Datenanalyse des BMI von 353 Probandinnen ergab einen Median von 25,3 (22,5; 29,6). Von den 354 Studienteilnehmerinnen, die Auskunft über ihr Rauchverhalten gaben, rauchten aktiv 25 (7,1 %) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Das Rauchverhalten im weiteren Verlauf der Schwangerschaft wurde nicht erfasst. Bei insgesamt 15 (6,4 %) der 236 zum Zeitpunkt der Analyse ausgetragenen Schwangerschaften handelte es sich um Mehrlingsschwangerschaften. Der Anteil der Geminischwangerschaften betrug mit insgesamt vierzehn Geburten 5,9 % und der Anteil der Trigeminischwangerschaften betrug mit einer Geburt 0,4 %. Der Median des Entbindungszeitpunktes (n = 233) lag in der 39. (38; 40) Schwangerschaftswoche. Bei 192 (81,4 %) der berücksichtigen Neugeborenen wurde postpartum keine Erkrankung festgestellt. In der folgenden Tabelle 18 sind die erfassten

APGAR-Score-Werte der Kinder und in Tabelle 19 ist das Geburtsgewicht der Kinder aufgelistet.

Tabelle 18: APGAR-Score der Neugeborenen

Punkte	**APGAR 1 Minute**	**APGAR 5 Minuten**	**APGAR 10 Minuten**
2	1 (0,5 %)	–	–
4	1 (0,5 %)	1 (0,43 %)	–
6	2 (0,9 %)	–	–
7	8 (3,8 %)	1 (0,43 %)	–
8	32 (15,2 %)	10 (4,3 %)	–
9	167 (79,1 %)	29 (12,4 %)	15 (6,4 %)
10	–	192 (82,4 %)	218 (93,6 %)
Gesamtanzahl	211	233	233

Tabelle 19: Geburtsgewicht der Einlinge bzw. Mehrlinge

	Geburtsgewicht in Gramm
Kinder einer einlings Schwangerschaft erstgeborener Zwilling/erstgeborener Drilling	3289,1 ± 655,7
zweitgeborener Zwilling/zweitgeborener Drilling	1969,3 ± 615
drittgeborener Drilling	2270

3.2 Linksventrikuläre Parameter

3.2.1 Linksventrikuläre Parameter im ersten Trimenon

In der folgenden Tabelle 20 werden die Werte der linksventrikulären, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen mit wie auch jene ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimenon befanden.

Tabelle 20: LV-EF und LA-ESA der Frauen im ersten Trimenon

Parameter	Werte	n
LV-EF in %	59,6 ± 4,6	138
LA-ESA in cm²	13,9 ± 2,9	150

3.2.2 Linksventrikuläre Parameter der gesunden Frauen im ersten Trimenon

In der folgenden Tabelle 21 werden die Werte der linksventrikulären, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimenon befanden.

Tabelle 21: LV-EF und LA-ESA der gesunden Frauen im ersten Trimenon

Parameter	Werte	n
LV-EF in %	61,0 ± 5,4	43
LA-ESA in cm²	13,9 ± 2,6	49

3.3 Querschnittsstudie

3.3.1 Grundgesamtheit

Im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 04.01.2020 wurden TTE-Untersuchungen bei 167 Frauen im ersten Trimenon, 237 Frauen im zweiten Trimenon, 77 Frauen im dritten Trimenon und 23 Frauen, bei denen die Entbindung mindestens ein halbes Jahr vor dem Tag der Untersuchung erfolgt war, durchgeführt und ausgewertet.

3.3.1.1 Rechtsherz-Parameter im ersten Trimenon

In der folgenden Tabelle 22 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen mit wie auch jene ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimenon befanden.

Tabelle 22: Rechtsherzparameter aller Frauen im ersten Trimenon

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	35,1 ± 4,0	174
RVEDD mittig in mm	27,8 ± 4,0	173
RVEDD longitudinal in mm	70,8 ± 6,9	171
RVEDA in cm²	19,3 ± 3,6	171
RVESA in cm²	8,9 ± 2,0	171
RAESA in cm²	12,8 ± 2,5	174
RV-Wand in mm	4,0 ± 0,8	94
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 15,0)	155
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,3 ± 4,0	130
TAPSE in mm	26,7 ± 3,4	174
Global Strain in %	−22,8 ± 3,9	149

3.3.1.2 Rechtsherz-Parameter im zweiten Trimenon

In der folgenden Tabelle 23 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen mit wie auch jene ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im zweiten Trimenon befanden.

Tabelle 23: Rechtsherzparameter aller Frauen im zweiten Trimenon

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	35,6 ± 4,2	237
RVEDD mittig in mm	28,1 ± 4,3	232
RVEDD longitudinal in mm	71,0 ± 5,8	231
RVEDA in cm²	19,6 ± 3,6	232
RVESA in cm²	9,0 ± 2,1	232
RAESA in cm²	13,4 ± 2,7	237
RV-Wand in mm	3,9 ± 0,7	103
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 15,0)	197
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,7 ± 5,1	167
TAPSE in mm	27,1 ± 3,6	236
Global Strain in %	−23,1 ± 4,1	200

3.3.1.3 Rechtsherz-Parameter im dritten Trimenon

In der folgenden Tabelle 24 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen mit wie auch jene ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im dritten Trimenon befanden.

Tabelle 24: Rechtsherzparameter aller Frauen im dritten Trimenon

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	37,0 ± 5,1	78
RVEDD mittig in mm	29,1 ± 4,7	76
RVEDD longitudinal in mm	73,6 ± 6,7	76
RVEDA in cm²	21,3 ± 4,1	76
RVESA in cm²	9,8 ± 2,2	76
RAESA in cm²	13,6 ± 3,0	78
RV-Wand in mm	4,0 ± 1,0	24
ZVD in mmHg	3,0 (3,0: 15,0)	39
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,3 ± 4,3	49
TAPSE in mm	25,3 ± 3,7	77
Global Strain in %	−22,0 ± 3,7	66

3.3.1.4 Rechtsherz-Parameter nach Entbindung

In der folgenden Tabelle 25 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen mit wie auch jene ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, deren Entbindung zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein halbes Jahr zurücklag.

Tabelle 25: Rechtsherzparameter aller Frauen nach Entbindung

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	35,2 ± 4,3	23
RVEDD mittig in mm	26,7 ± 3,5	23
RVEDD longitudinal in mm	71,8 ± 7,3	23
RVEDA in cm²	19,3 ± 3,5	23
RVESA in cm²	8,3 ± 1,5	23
RAESA in cm²	13,0 ± 2,2	23
RV-Wand in mm	3,6 ± 0,5	10
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 8,0)	18
sPAP exkl. ZVD in mmHg	18,9 ± 3,9	18
TAPSE in mm	25,5 ± 4,4	23
Global Strain in %	−22,9 ± 4,4	18

3.3.2 Gesunde Grundgesamtheit

Im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 04.01.2020 wurden TTE-Untersuchungen bei 55 gesunden Frauen im ersten Trimenon, 88 gesunden Frauen im zweiten Trimenon, 21 gesunden Frauen im dritten Trimenon sowie sieben gesunden Frauen, bei denen die Entbindung mindestens ein halbes Jahr vor dem Tag der Untersuchung erfolgt war, durchgeführt und ausgewertet.

3.3.2.1 Rechtsherz-Parameter im ersten Trimenon

In der folgenden Tabelle 26 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimenon befanden.

Tabelle 26: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im ersten Trimenon

Parameter	Werte	n
RVEDD basal in mm	35,1 ± 3,6	55
RVEDD mittig in mm	28,2 ± 3,8	55
RVEDD longitudinal in mm	70,0 ± 5,5	55
RVEDA in cm²	19,3 ± 3,2	55
RVESA in cm²	9,0 ± 1,8	55
RAESA in cm²	13,0 ± 2,2	55
RV-Wand in mm	3,9 ± 0,9	30
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 8,0)	48
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,6 ± 4,8	42
TAPSE in mm	26,6 ± 3,5	55
Global Strain in %	−23,3 ± 3,7	47

3.3.2.2 Rechtsherz-Parameter im zweiten Trimenon

In der folgenden Tabelle 27 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im zweiten Trimenon befanden.

Tabelle 27: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im zweiten Trimenon

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	35,1 ± 4,0	87
RVEDD mittig in mm	27,6 ± 4,4	86
RVEDD longitudinal in mm	69,9 ± 4,9	85
RVEDA in cm²	18,9 ± 3,5	86
RVESA in cm²	8,7 ± 2,1	87
RAESA in cm²	13,0 ± 2,7	87
RV-Wand in mm	4,0 ± 0,7	38
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 4,75)	80
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,7 ± 5,7	62
TAPSE in mm	27,0 ± 3,7	87
Global Strain in %	−23,4 ± 4,1	72

3.3.2.3 Rechtsherz-Parameter im dritten Trimenon

In der folgenden Tabelle 28 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im dritten Trimenon befanden.

Tabelle 28: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im dritten Trimenon

Parameter	**Werte**	**n**
RVEDD basal in mm	37,8 ± 5,1	21
RVEDD mittig in mm	29,5 ± 4,2	20
RVEDD longitudinal in mm	73,5 ± 5,9	20
RVEDA in cm²	22,3 ± 4,5	20
RVESA in cm²	10,3 ± 2,7	20
RAESA in cm²	14,6 ± 3,3	21
RV-Wand in mm	4,5 ± 1,3	4
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 8,0)	11
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,7 ± 5,2	19
TAPSE in mm	27,5 ± 4,3	21
Global Strain in %	−22,6 ± 4,0	19

3.3.2.4 Rechtsherz-Parameter nach Entbindung

In der folgenden Tabelle 29 werden die Werte der rechtsseitigen, mittels TTE bestimmten Parameter für die Probandinnen ohne Grunderkrankung(en) aufgeführt, bei denen die Entbindung zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein halbes Jahr zurücklag.

Tabelle 29: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen nach Entbindung

Parameter	Werte	n
RVEDD basal in mm	34,9 ± 3,0	7
RVEDD mittig in mm	27,4 ± 4,1	7
RVEDD longitudinal in mm	68,4 ± 5,1	7
RVEDA in cm²	18,6 ± 3,7	7
RVESA in cm²	7,9 ± 1,6	7
RAESA in cm²	13,3 ± 2,1	7
RV-Wand in mm	3,5 ± 0,6	4
ZVD in mmHg	3,0 (3,0; 8,0)	5
sPAP exkl. ZVD in mmHg	18,5 ± 1,4	6
TAPSE in mm	28,1 ± 4,0	7
Global Strain in %	−23,6 ± 4,4	6

3.3.3 Vergleich der gesunden mit den an Hypothyreose erkrankten Patientinnen

Der Vergleich der Werte für RVEDD basal, RVEDD mittig, RVEDD longitudinal, RVEDA, RVESA, RAESA, RV-Wand, sPAP exkl. ZVD, TAPSE und Global Strain der gesunden Teilnehmerinnen mit denjenigen der Frauen, die an Hypothyreose leiden – die am stärksten verbreitete Erkrankung in der Kohorte – ergab keinen eindeutig relevanten und signifikanten Unterschied.

3.3.4 Regressionsanalyse

Bei der Regressionsanalyse konnte weder ein linearer noch ein logarithmischer noch ein inverser noch ein quadratischer noch ein kubischer Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern (RVEDD basal, RVEDD mittig, RVEDD longitudinal, RVESA, RVEDA, RAESA, TAPSE, Global Strain) und dem BMI sowie der Körperoberfläche nach DuBois, dem Alter und dem Rauchverhalten festgestellt werden.

3.3.5 Werte bezogen auf die Körperoberfläche

3.3.5.1 Erstes Trimenon

In der folgenden Tabelle 30 werden die Werte der bei den verschiedenen Gruppen im ersten Trimenon gemessenen Parameter indiziert auf die BSA dargestellt. Es konnte bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 30: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im ersten Trimenon indiziert auf die BSA

Parameter	alle	Gesunde	Erkrankte	keine Hypothyreose	Hypothyreose
RVEDD basal indiziert auf BSA in mm/g	19,3 ± 2,6 (n = 172)	19,6 ± 2,4 (n = 55)	19,1 ± 2,7 (n = 117)	19,4 ± 2,5 (n = 135)	18,6 ± 2,7 (n = 37)
RVEDD mittig indiziert auf BSA in mm/g	15,2 ± 2,2 (n = 171)	15,7 ± 2,5 (n = 55)	15,0 ± 2,1 (n = 116)	15,3 ± 2,2 (n = 135)	14,9 ± 2,3 (n = 36)
RVEDD long. indiziert auf BSA in mm/g	38,9 ± 3,8 (n = 169)	39,3 ± 3,5 (n = 55)	38,7 ± 4,0 (n = 114)	39,0 ± 3,6 (n = 133)	38,3 ± 4,5 (n = 36)
RVEDA indiziert auf BSA in cm^2/g	10,5 ± 1,7 (n = 169)	10,8 ± 1,6 (n = 55)	10,4 ± 1,7 (n = 114)	10,0 ± 1,8 (n = 133)	10,7 ± 1,6 (n = 36)
RVESA indiziert auf BSA in cm^2/g	4,8 ± 0,9 (n = 169)	5,0 ± 0,9 (n = 55)	4,7 ± 0,9 (n = 114)	4,9 ± 0,9 (n = 133)	4,7 ± 0,9 (n = 36)
RAESA indiziert auf BSA in cm^2/g	7,0 ± 1,4 (n = 172)	7,3 ± 1,3 (n = 55)	6,89 ± 1,4 (n = 117)	7,0 ± 1,4 (n = 135)	6,9 ± 1,4 (n = 37)

3.3.5.2 Zweites Trimenon

In der folgenden Tabelle 31 werden die Werte der bei den verschiedenen Gruppen im zweiten Trimenon gemessenen Parameter indiziert auf die BSA dargestellt. Es konnte bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 31: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im zweiten Trimenon indiziert auf die BSA

Parameter	**alle**	**Gesunde**	**Erkrankte**	**keine Hypothyreose**	**Hypothyreose**
RVEDD basal indiziert auf BSA in mm/g	19,5 ± 2,7 (n = 236)	19,8 ± 2,3 (n = 87)	19,3 ± 2,8 (n = 149)	19,6 ± 2,6 (n = 191)	19,2 ± 3,0 (n = 45)
RVEDD mittig indiziert auf BSA in mm/g	15,4 ± 2,5 (n = 231)	15,6 ± 2,5 (n = 86)	15,2 ± 2,5 (n = 145)	15,4 ± 2,6 (n = 188)	15,1 ± 2,3 (n = 43)
RVEDD long. indiziert auf BSA in mm/g	38,9 ± 4,2 (n = 128)	40,0 ± 3,5 (n = 85)	38,4 ± 4,5 (n = 145)	39,1 ± 4,0 (n = 186)	37,9 ± 4,6 (n = 44)
RVEDA indiziert auf BSA in cm^2/g	10,7 ± 1,9 (n = 231)	10,7 ± 1,8 (n = 86)	10,7 ± 2,0 (n = 145)	10,7 ± 1,9 (n = 187)	10,6 ± 1,9 (n = 44)
RVESA indiziert auf BSA in cm^2/g	4,9 ± 2,3 (n = 231)	4,9 ± 1,1 (n = 87)	4,9 ± 1,1 (n = 144)	4,9 ± 1,1 (n = 187)	4,8 ± 0,9 (n = 44)
RAESA indiziert auf BSA in cm^2/g	7,3 ± 1,5 (n = 236)	7,4 ± 1,4 (n = 87)	7,3 ± 1,5 (n = 149)	7,3 ± 1,5 (n = 191)	7,4 ± 1,4 (n = 45)

3.3.5.3 Drittes Trimenon

In der folgenden Tabelle 32 werden die Werte der bei den verschiedenen Gruppen im dritten Trimenon gemessenen Parameter indiziert auf die BSA dargestellt. Es konnte bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 32: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im dritten Trimenon indiziert auf die BSA

Parameter	**alle**	**Gesunde**	**Erkrankte**	**keine Hypothyreose**	**Hypothyreose**
RVEDD basal indiziert auf BSA in mm/g	19,7 ± 3,0 (n = 78)	20,6 ± 2,6 (n = 22)	19,3 ± 3,1 (n = 56)	20,1 ± 2,7 (n = 60)	18,4 ± 3,5 (n = 18)
RVEDD mittig indiziert auf BSA in mm/g	15,5 ± 2,7 (n = 76)	16,1 ± 1,9 (n = 21)	15,3 ± 2,9 (n = 55)	15,8 ± 2,7 (n = 58)	14,8 ± 2,5 (n = 18)
RVEDD long. indiziert auf BSA in mm/g	39,3 ± 4,5 (n = 76)	40,3 ± 3,6 (n = 21)	38,9 ± 4,8 (n = 55)	39,5 ± 3,8 (n = 58)	38,6 ± 6,3 (n = 18)
RVEDA indiziert auf BSA in cm^2/g	11,3 ± 2,0 (n = 76)	12,2 ± 1,9 (n = 21)	11,0 ± 2,0 (n = 55)	11,6 ± 2,0 (n = 58)	10,6 ± 2,0 (n = 18)
RVESA indiziert auf BSA in cm^2/g	5,2 ± 3,2 (n = 76)	5,6 ± 1,2 (n = 21)	5,0 ± 1,0 (n = 55)	5,3 ± 1,2 (n = 58)	4,9 ± 0,8 (n = 18)
RAESA indiziert auf BSA in cm^2/g	7,2 ± 1,5 (n = 78)	7,9 ± 1,5 (n = 56)	7,0 ± 1,4 (n = 22)	7,3 ± 1,6 (n = 60)	6,9 ± 1,3 (n = 18)

3.3.5.4 Zustand nach Entbindung

In der folgenden Tabelle 33 werden die Werte der bei den verschiedenen Gruppen nach der Entbindung gemessenen Parameter indiziert auf die BSA dargestellt. Es konnte bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 33: Rechtsherzparameter der Untersuchungen nach Entbindung indiziert auf die BSA

Parameter	**alle**	**Gesunde**	**Erkrankte**	**keine Hypothyreose**	**Hypothyreose**
RVEDD basal indiziert auf BSA in mm/g	19,2 ± 2,5 (n = 23)	19,8 ± 2,0 (n = 7)	18,9 ± 2,7 (n = 16)	19,9 ± 2,4 (n = 17)	17,1 ± 1,8 (n = 6)
RVEDD mittig indiziert auf BSA in mm/g	14,5 ± 2,3 (n = 23)	15,7 ± 2,9 (n = 7)	14,0 ± 1,9 (n = 16)	14,6 ± 2,4 (n = 17)	14,3 ± 2,2 (n = 6)
RVEDD long. indiziert auf BSA in mm/g	39,0 ± 3,1 (n = 23)	39,0 ± 3,3 (n = 7)	39,0 ± 3,2 (n = 16)	39,3 ± 3,1 (n = 17)	38,1 ± 3,4 (n = 6)
RVEDA indiziert auf BSA in cm^2/g	10,4 ± 1,6 (n = 23)	10,6 ± 2,2 (n = 7)	10,4 ± 1,3 (n = 16)	10,6 ± 1,5 (n = 17)	10,0 ± 1,7 (n 6)
RVESA indiziert auf BSA in cm^2/g	4,5 ± 0,6 (n = 23)	4,5 ± 0,9 (n = 7)	4,5 ± 0,5 (n = 16)	4,6 ± 0,7 (n = 17)	4,3 ± 0,6 (n = 6)
RAESA indiziert auf BSA in cm^2/g	7,1 ± 1,3 (n = 23)	7,6 ± 1,3 (n = 7)	6,9 ± 1,3 (n = 16)	7,4 ± 1,2 (n = 17)	6,0 ± 0,9 (n = 6)

3.3.5.5 Probandinnen mit Nikotinkonsum

Bei den in der nachfolgenden Tabelle 34 angegebenen Werten handelt es sich um Daten von Probandinnen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktiv geraucht haben. Die Flächeninhalte der rechten Vorhöfe (RAESA) indiziert auf die Körperoberfläche unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen der Raucherinnen und der Nichtraucherinnen signifikant ($\alpha = 0{,}016$).

Tabelle 34: Indizierte Rechtsherzparameter von Frauen mit und ohne Nikotinkonsum

Parameter	**Nikotin ja**	**Nikotin nein**
RVEDD basal indiziert auf BSA in mm/g	19,7 ± 3,1 (n = 11)	19,3 ± 2,5 (n = 160)
RVEDD mittig indiziert auf BSA in mm/g	15,7 ± 3,6 (n = 11)	15,2 ± 2,1 (n = 159)
RVEDD longitudinal indiziert auf BSA in mm/g	39,2 ± 3,1 (n = 11)	38,8 ± 3,9 (n = 157)
RVEDA indiziert auf BSA in cm^2/g	10,7 ± 2,1 (n = 11)	10,5 ± 1,6 (n = 157)
RVESA indiziert auf BSA in cm^2/g	5,1 ± 1,2 (n = 11)	4,8 ± 0,9 (n = 157)
RAESA indiziert auf BSA in cm^2/g	8,0 ± 1,8 (n = 11)	7,0 ± 1,3 (n = 160)

4 Diskussion

Um der Fragestellung nachzugehen, in welcher Weise die Volumenbelastung in der Schwangerschaft die rechte Seite des Herzens beeinflusst, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie zu verschiedenen Zeitpunkten TTE-Untersuchungen bei schwangeren Probandinnen durchgeführt und ausgewertet. So konnte nachgewiesen werden, dass sich die rechte Seite des Herzens an die erhöhte Volumenbelastung adaptiert. Durch die TTE-Untersuchungen wird veranschaulicht, dass die Diameter RVEDD basal, mittig und longitudinal sowie RVEDA, RVESA und RAESA in der untersuchten Kohorte mit zunehmender Schwangerschaftsdauer im Trend ebenfalls zunahmen. Zur Überprüfung der Messqualität werden im Folgenden die Messdaten der Probandinnen im ersten Trimenon mit entsprechenden Daten aus der Literatur verglichen. In der großen multizentrischen NORRE-Studie (Normal Reference Ranges for Echocardiography) wurden dabei ebenfalls nach dem oben gezeigten Schema der EACVI TTE-Werte generiert (45). Insgesamt wurden 414 gesunde, nichtschwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 45 ± 13 Jahren an 22 verschiedenen Instituten untersucht (45). Durch die Analyse der Daten konnten laut den Autoren TTE-Referenzwerte für Frauen gewonnen werden (45). In der folgenden Tabelle 35 werden sowohl die in der EVA-Studie als auch die in der NORRE-Studie gemessenen Werte aufgeführt.

Tabelle 35: LV-EF- und LA-ESA-Daten aus NORRE-Studie und EVA-Studie

Parameter	**NORRE-Studie gesunde, nichtschwangere Frauen***	**EVA-Studie 1. Trimenon alle**	**EVA-Studie 1. Trimenon Gesunde**
LV-EF in %	63,5 ± 4,8	59,6 ± 4,6	61,0 ± 5,4
LA-ESA in cm²	15,8 ± 3,1	13,9 ± 2,9	13,9 ± 2,6

* aus: (45)

Während der LA-ESA-Wert der NORRE-Studie alle teilnehmenden Probandinnen einschließt, wurde der Mittelwert der LV-EF aus den Werten von 262 Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren berechnet (45). Insbesondere in der Kohorte aus Probandinnen ähnlichen Alters ist eine hohe Übereinstimmung zwischen den in dieser Studie erhobenen und den Werten aus der NORRE-Studie zu beobachten.

In der folgenden Tabelle 36 werden weitere Normwerte der NORRE-Studie den im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gemessenen Werten von Frauen im ersten Trimenon gegenübergestellt.

Tabelle 36: RVEDD-, RVESA-, RVESA-, RAESA-Daten aus NORRE-Studie und EVA-Studie

Parameter	**NORRE-Studie gesunde, nichtschwangere Frauen***	**EVA-Studie erstes Trimenon**	**EVA-Studie erstes Trimenon Gesunde**	**NORRE-Studie BSA***	**EVA-Studie erstes Trimenon BSA**	**EVA-Studie erstes Trimenon Gesunde BSA**
RVEDD basal in mm	32,5 ± 5,3	35,1 ± 4,0	35,1 ± 3,6	–	–	–
RVEDD mittig in mm	26,0 ± 4,5	27,8 ± 4,0	28,2 ± 3,8	–	–	–
RVEDD longitudinal in mm	65,5 ± 7,4	70,8 ± 6,9	70,0 ± 5,5	–	–	–
RVEDA in cm²	15,1 ± 3,5	19,3 ± 3,6	19,3 ± 3,2	9,0 ± 1,9	10,5 ± 1,7 (n = 169)	10,8 ± 1,6 (n = 55)
RVESA in cm²	7,7 ± 2,4	8,9 ± 2,0	9,0 ± 1,8	4,6 ± 1,3	4,8 ± 0,9 (n = 169)	5,0 ± 0,9 (n = 55)
RAESA in cm²	13,2 ± 2,9	12,8 ± 2,5	13,0 ± 2,2	7,8 ± 1,6	7,0 ± 1,4 (n = 172)	7,3 ± 1,3 (n = 55)

* aus: (45)

Während die Werte für RVEDD basal, mittig, longitudinal sowie RAESA der NORRE-Studie alle teilnehmenden Probandinnen einschließen, sind die Mittelwerte von RVEDA und RVESA aus den Werten von 262 Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren berechnet worden (45). Die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte zeigen v. a. bei den indizierten Werten eine hohe Ähnlichkeit mit denjenigen der NORRE-Studie. Die große Übereinstimmung der Werte lässt auf eine hohe Messqualität der vorliegenden Studie schließen. Die Ähnlichkeit der Werte der schwangeren und der nichtschwangeren Frauen kann darauf zurückgeführt werden, dass nur Werte von Frauen aus dem ersten Trimenon zum Vergleich herangezogen wurden. Bei diesen sind durch das erst leicht erhöhte Blutvolumen die geringsten kardialen Veränderungen zu erwarten.

Um die Frage zu beantworten, inwiefern die rechte Herzseite von der Vorlast betroffen ist, muss eine Betrachtung der Veränderungen der linken Herzseite während der Schwangerschaft vorgenommen werden. Diese sind in der Literatur weitgehend beschrieben. So stellt sich die linke Seite während der Gravidität in der zwei- und dreidimensionalen TTE mit einer progredienten Hypertrophie (um bis zu 47 % im Vergleich zum Ausgangswert)

sowie einer begleitenden Verdickung der freien LV-Wand dar (46, 47). Außerdem sind die basalen LV-Diameter (endsystolisch und enddiastolisch) vergrößert und ist das HZV erhöht (46, 47). Hingegen ist die LV-EF normal bis leicht reduziert (46, 47). Die signifikanten Veränderungen wurden verstärkt in der Spätschwangerschaft beobachtet und waren postpartum (mindestens sechs Wochen nach Entbindung) nicht mehr nachweisbar (46–48). Die oben beschriebenen Veränderungen konnten im kardialen MRT validiert werden (48). Hier zeigte sich die LV-Masse um bis zu 45–50 % (im Vergleich zum Ausgangswert) erhöht (48). Des Weiteren konnte auch eine Steigerung des linksventrikulär gemessenen HZVs sowie des enddiastolischen Diameters und des enddiastolischen Volumens des LV festgestellt werden (48). Während anzunehmen ist, dass die rechte Seite des Herzens im Durchschnitt die gleiche Auswurffraktion wie die linke aufbringt, was in diesem Zusammenhang eine ebenso große Zunahme des rechtsventrikulären HZVs bedeutet (15), ist bis dato noch unklar, ob sich die rechte Seite auch in gleichem Maße vergrößert. Aus den in der Literatur vorliegenden Daten ist ersichtlich, dass auch die Werte der rechten Seite von verschiedenen gesundheitsbezogenen Aspekten und körperlichen Gegebenheiten abhängig sind. Beispielsweise ist ein Großteil der mittels TTE gewonnenen rechtskardialen Werte von Geschlecht und Alter abhängig (45). Auch in der indexgebundenen Darstellung sind diese Unterschiede zu erkennen (45). Das rechte Herz zeigt hierbei eine hohe Anpassungsfähigkeit in besonderen Situationen. So beeinflusst z. B. regelmäßiges Ausdauertraining auf einem hohen Niveau den Flächeninhalt des RA (49). Dieser vergrößert sich durch das Training signifikant (49). Durch eine weitere Studie wurde außerdem gezeigt, dass sich das rechte Herz bei Rauchern (mindestens zehn Pack-Years) bereits frühzeitig verändert (51). Die Autoren konnten Veränderungen des Herzens bei jungen Rauchern (Durchschnittsalter: 34,5 Jahre) ohne chronische kardiovaskuläre Morbidität per Kardio-MRT nachweisen (50). Sowohl RVEDA, RVESA als auch RV-EF stellten sich bei den Probanden/Probandinnen reduziert dar (50). Das rechte Herz adaptiert sich auch an die physiologische Situation der Schwangerschaft (51). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass RVEDD basal, mittig und longitudinal sowie die TAPSE vom zweiten auf das dritte Trimenon signifikant zunahmen (51). Dabei sanken RVEDD basal und longitudinal post partum im Vergleich zum zweiten und dritten Trimenon wieder signifikant ab (51). Auch die TAPSE stellte sich post partum im Vergleich zum dritten Trimenon signifikant kleiner dar (51). RVEDA, RVESA und RAESA waren im zweiten Trimenon im Vergleich zur Kontrollgruppe vergrößert, während die Werte post partum im Vergleich zum zweiten und dritten Trimenon deutlich geringer ausfielen

(51). Gegenteilig verhielt es sich mit der Longitudinal Strain des RV, die im zweiten Trimenon im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleiner war, aber post partum im Vergleich zum zweiten und dritten Trimenon signifikant anstieg (51). Folglich nimmt in der Schwangerschaft die Größe des rechten Herzens zu, während die Funktionsleistung abnimmt (51).

Durch die in diesem Abschnitt thematisierte Adaptationsfähigkeit des rechten Herzens wird die Notwendigkeit schwangerschaftsspezifischer TTE-Referenzwerte unterstrichen. Das Generieren solcher Werte, die die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft widerspiegeln, ist für die Beurteilung eventuell auftretender bzw. vorhandener Pathologien klinisch relevant. Dies ist am Beispiel der PH gut ersichtlich. Zum einen verschlechtert sich eine bereits bestehende PAH während der Gravidität rapide, zum anderen wird davon ausgegangen, dass die Schwangerschaft einen Risikofaktor für die (Erst-)Manifestation einer PAH darstellt (52–54). Bei der Verdachtsdiagnose einer PH wäre nun laut Leitlinien die Durchführung einer TTE-Untersuchung indiziert (1). Anhand einer solchen Untersuchung kann dann das individuelle Risiko der nichtschwangeren Patienten/Patientinnen als niedrig, mittel oder hoch eingestuft werden (1). Jedoch ist unklar, inwieweit dieses Einschätzungskriterium auch für schwangere Frauen gilt. Sollte bei einer Schwangeren der Verdacht einer PAH bestehen, sind jedoch valide Normwerte notwendig, um anhand einer TTE beurteilen zu können, ob das Herz der Frau pathologisch verändert ist. Die im Rahmen der EVA-Studie erhobenen Daten können TTE-basierte Anhaltspunkte für diese nichtinvasive Risikoeinschätzung bei Schwangeren liefern und noch vor der Durchführung der invasiven RHK-Untersuchung eine erste Einschätzung über den kardiopulmonalen Gesundheitszustand bieten.

Auch durch die erhöhte Koagulationsneigung wird die Notwendigkeit einer Anpassung der Normwerte für Schwangere unterstrichen. In retrospektiven Studien zeigte sich die Inzidenz der venösen Thromboembolie (VTE) während der Gravidität sieben- bis zehnmal höher als bei gleichaltrigen nichtschwangeren Frauen. Damit betrifft diese Erkrankung zwischen 50 und 120 von 100 000 schwangeren Frauen (34). Auch die Lungenembolie (LE) tritt bei Frauen während der Schwangerschaft häufiger auf als in der gleichaltrigen Kontrollgruppe (55). Damit ist die akute LE eine der Hauptursachen für Müttersterblichkeit in der westlichen Welt (34, 56–58). Die Frauen sind durch das Erfüllen der Virchow-Trias (Hyperkoagulabilität, veränderte Strömungsgeschwindigkeit, Gefäßschäden) in der Schwangerschaft sowie post partum besonders gefährdet (34). Bei der

Verdachtsdiagnose LE bei nichtschwangeren Patienten/Patientinnen sind die diagnostischen Standardverfahren laut Leitlinie z. B. die Pulmonalarterien-Angiografie und die CT-Pulmonalarterien-Angiografie (57). Allerdings stellt die Schwangerschaft für beide Verfahren auf Grund der Strahlenbelastung bzw. der Verwendung jodhaltigen Kontrastmittels eine relative Kontraindikation dar (57). In den Leitlinien zur Diagnosesicherung einer LE in der Schwangerschaft sind diese Verfahren deshalb explizit nicht aufgelistet (57). Im Gegensatz dazu ist die TTE eine valide und risikofreie Untersuchungsmethode, die auch in der Schwangerschaft komplikationslos anwendbar ist (57). Des Weiteren stehen die auf Computertomografie basierenden Untersuchungsmethoden weder ambulant noch in jeder Klinik zur Verfügung, wohingegen eine deutlich höhere Anzahl an TTE-Geräten verfügbar ist. Dies kann eine zügigere Diagnostik ermöglichen. Die akute LE bedarf als akut lebensbedrohliche Erkrankung einer schnellen Feststellung und früher Maßnahmen, da dies den Behandlungserfolg verbessert (57). Auch die sonst gängige Diagnosestellung via D-Dimer-Bestimmung ist in der Schwangerschaft v. a. im Hinblick auf die Spezifität mit Schwierigkeiten behaftet (57), da der D-Dimer-Wert bei Schwangeren auch ohne das Vorhandensein einer Thrombose erhöht sein kann (57).

Durch Studien an nichtschwangeren Probanden/Probandinnen wurde gezeigt, dass die Zusammenschau der einzelnen TTE-Parameter eine mögliche Screeningmethode bei LE-Verdacht darstellt (57). Anhand der Untersuchungsergebnisse lässt sich v. a. eine Risikostratifizierung durchführen (59). Ohne Normwerte, wie sich nur anhand einer großen Kohorte schwangerer Frauen gewonnen werden können, ist eine TTE-Untersuchung im Falle einer Schwangerschaft allerdings wenig aussagekräftig. Das Vorliegen valider Referenzwerte eröffnet die Möglichkeit, die individuellen TTE-Untersuchungsergebnisse mit den für die Schwangerschaft geltenden Normwerten zu vergleichen, wodurch Pathologien besser detektiert werden können. Da andere sonst gängige Diagnosemittel bei Gravidität nur mit Einschränkungen zur Verfügung stehen, würden Patientinnen von einer validen Diagnostikmaßnahme stark profitieren.

Durch die hohe Verfügbarkeit und die gute Transportfähigkeit stellt die TTE eine wertvolle Maßnahme zur Einschätzung des rechtskardialen Zustandes dar. Außerdem ist die Untersuchung zügig durchführbar, nichtinvasiv und nicht strahlenbelastend, wodurch sie kein erhöhtes Risiko für Mutter und Fötus mit sich bringt. Bis vor einigen Jahren galt das rechte Herz durch die Lage unmittelbar hinter dem Sternum sowie die nichtsymmetrische Form als in der TTE schwer beurteilbar (60). Durch die Erstellung von Leitlinien (22, 23)

wurden jedoch Untersuchungsmethoden standardisiert und gemessene Werte damit vergleichbar gemacht. So können anhand dieser nun Pathologien detektiert werden (60). Bei Verdacht auf eine PH/PAH ist die TTE beispielsweise eine der bedeutendsten nichtinvasiven Screeningmethoden (29, 30). Im klinischen Alltag kann hierdurch der Verlauf der Erkrankung und der Volumenstatus von Patienten/Patientinnen überwacht werden. Dies bietet neben dem invasiven und risikoreicheren RHK eine erprobte Möglichkeit zur Betreuung von PH-Patienten/-Patientinnen und zeigt, dass die TTE eine bereits breit angewandte Untersuchungsmethode ist. Durch das Vorhandensein von Referenzwerten können auch Schwangere von der TTE als Screeningmethode bzw. als Verfahren zur Verlaufskontrolle profitieren.

Nach Kenntnis der Verfasserin existiert bislang keine andere Studie, bei der eine ähnlich große Kohorte von Probandinnen im Verlauf der Schwangerschaft standardisierten TTE-Untersuchungen unterzogen worden wäre. Daher werden in dieser Studie unter Abwesenheit anderer Normwerte die in der EVA-Studie gewonnenen Daten als Vergleichswerte für TTE-Untersuchungen in der Schwangerschaft vorgeschlagen. Diese sind in der folgenden Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: TTE-Referenzwerte für schwangere Frauen im ersten, zweiten und dritten Trimenon

Parameter	**erstes Trimenon**	**zweites Trimenon**	**drittes Trimenon**
RVEDD basal in mm	35,1 ± 4,0	35,6 ± 4,2	37,0 ± 5,1
RVEDD mittig in mm	27,8 ± 4,0	28,1 ± 4,3	29,1 ± 4,7
RVEDD longitudinal in mm	70,8 ± 6,9	71,0 ± 5,8	73,6 ± 6,7
RVEDA in cm²	19,3 ± 3,6	19,6 ± 3,6	21,3 ± 4,1
RVESA in cm²	8,9 ± 2,0	9,0 ± 2,1	9,8 ± 2,2
RAESA in cm²	12,8 ± 2,5	13,4 ± 2,7	13,6 ± 3,0
RV-Wand in mm	4,0 ± 0,8	3,9 ± 0,7	4,0 ± 1,0
ZVD in mm	3,0 (3,0; 8,0)	3,0 (3,0; 8,0)	3,0 (3,0; 5,75)
sPAP exkl. ZVD in mmHg	20,5 ± 4,9	20,7 ± 3,0	20,4 ± 4,2
TAPSE in mm	26,7 ± 3,3	27,1 ± 3,6	25,3 ± 3,7
Global Strain in %	−22,8 ± 3,9	−23,1 ± 4,1	−22,1 ± 3,7

Die gemessenen Werte sollten durch die Erhebung weiterer Daten – ggf. mittels anderer Messmethoden (wie z. B. 3D-Echokardiografie, Kardio-MRT) – überprüft und so klinisch validiert werden.

Im folgenden Abschnitt wird die Frage untersucht, wie sich die Veränderungen im Rahmen einer PH-Erkrankung von denen im Rahmen einer Schwangerschaft unterscheiden.

Die PH ist als eine Erhöhung des mPAPs definiert (1, 4). Das Zusammenspiel der zuvor in der Einleitung beschriebenen Pathologien hat einen deutlichen Anstieg des mPAPs und mit diesem einhergehend v. a. für die rechte Herzseite eine Nachlasterhöhung zur Folge (15). Bedingt durch die Druckerhöhung im Lungenkreislauf lässt sich v. a. eine maladaptive Hypertrophie des RV beobachten, die schließlich zu einer RV-Dilatation sowie zu Rhythmusstörungen führen kann (14, 15). Ebendiese maladaptive Anpassung mitsamt den Begleiterscheinungen kann schließlich ein Rechtsherzversagen bedingen (15). Die rechte Herzseite der Frauen passt sich der neuen Kreislaufbelastung zwar ebenfalls an, jedoch nicht durch eine maladaptive Hypertrophie. Durch die im Rahmen der EVA-Studie gewonnenen Daten konnte gezeigt werden, dass Diameter und Flächeninhalte im Verlauf der Schwangerschaft zunehmen, während der mPAP und die Wanddicke des RV konstant bleiben. Das rechte Herz kann also bei gleichbleibendem Druck und ohne eine Wandverdickung das vermehrte Blutvolumen pumpen. Weiterführend handelt es sich in der Schwangerschaft primär um eine Zunahme des Volumens und damit mehr um eine Vor- als um eine Nachlasterhöhung. Das vermehrte Blutvolumen, das das Herz in der Schwangerschaft fördern muss, führt dabei zu keiner bzw. nur zu einer geringen Nachlasterhöhung. Dies könnte darin begründet sein, dass das rechte Herz an ein Niederdrucksystem mit einer hohen Gefäßdehnbarkeit sowie einem niedrigen Widerstand gekoppelt ist, wodurch eine Erhöhung des Schlagvolumens zu einem nur geringen Druckanstieg führt (13, 14). Der Frank-Starling-Mechanismus ist ein autonomer Regulationsmechanismus, der zur Folge haben könnte, dass der RV (wie auch der LV) in der Lage ist, dieses Volumen ohne merkliches Hypertrophieren zu pumpen. Durch das erhöhte enddiastolische Volumen im RV werden die Kardiomyozyten verstärkt gedehnt. Dabei entwickeln sie durch die Längenzunahme mehr Kraft, wodurch das erhöhte Auswurfvolumen geleistet werden kann (15). Das im Rahmen einer Schwangerschaft gesteigerte Blutvolumen bedingt somit eine Zunahme der enddiastolischen ventrikulären Volumina und damit der Auswurffraktionen.

Die eben genannten Hypothesen lassen sich durch Studien stützen, durch die wertvolle Erkenntnisse bei Patienten/Patientinnen mit einer Volumenbelastung geliefert werden. Die hieraus gewonnenen Ergebnisse können im Kontext der vermehrten intravasalen Flüssigkeit auf die Situation der Schwangerschaft angewendet werden. So konnte gezeigt

werden, das niereninsuffiziente Patienten/Patientinnen nach Hämodialyse in der TTE eine abnehmende RV-Größe, eine verringerte RV-Kontraktilität sowie einen gleichbleibenden PVR aufwiesen (61). Dies bestätigt zum einen die These, dass eine Erhöhung des intravasalen Volumens eine Erhöhung der Auswurffraktion bedingt. Zum anderen wird durch die Studie darauf hingewiesen, dass der pulmonale Widerstand nur in geringem Maße von Änderungen des Blutvolumens abhängig ist. Wie oben beschrieben gehen auch die Autoren davon aus, dass das Herz mittels Frank-Starling-Mechanismus in der Lage ist, das vermehrte Volumen vor Dialyse zu fördern (61). Den hierbei nur gering erhöhten sPAP (42,2 ± 12,6 mmHg) vor Hämodialyse erklären sich die Autoren damit, dass durch die Dilatation und Reaktivierung pulmonaler Gefäße ein massiver Druckanstieg verhindert wird (61). Folglich kann durch die obengenannten Mechanismen eine Volumenzunahme bewältigt werden, ohne dass diese zu erhöhtem Druck bzw. Widerstand führt. Dass der in der Studie erhobene sPAP vor Dialyse (42,2 ± 12,6 mmHg) dennoch leicht über dem Normwert von 40 mmHg lag, könnte unter anderem an dem erhöhten Alter (63 ± 12,4 Jahre) der Probanden/Probandinnen liegen (61). In der Studie konnte gezeigt werden, dass Ältere einen größeren sPAP-Abfall nach Hämodialyse aufweisen (61). Dies könnte an degenerativen Gefäßveränderungen liegen, durch die die Lungengefäße steifer und damit weniger gut dilatierbar werden (61). Schwangere Frauen sollten auf Grund ihres geringeren Alters von diesen merklichen Gefäßveränderungen nicht betroffen und somit hinsichtlich solcher Volumenbelastungen anpassungsfähiger sein. Auch im Rahmen weiterer Studien, in denen den Probanden/Probandinnen über eine bestimmte Zeit Flüssigkeit (zw. 7 und 10 ml/kg Körpergewicht) verabreicht wurde, konnte bei Erhöhung des HZV (v. a. über Erhöhung SV) nur ein leichter Anstieg des mPAPs (+ 3–6 mmHg), des sPAPs (+ 3 mmHg) sowie sogar ein leicht sinkender pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR −0,4 WU) beobachtet werden (62, 63). In beiden Studien steigt nach der Flüssigkeitsgabe der Druck im RA um 2–4 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert an (62, 63). In Anbetracht der genannten Ergebnisse wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass physiologische Anpassungsmechanismen eine pathologische pulmonale Druckerhöhung infolge einer Volumenvermehrung verhindern. Der erhöhte Druck im RA könnte ein Ausdruck der erhöhten Vorlast sein, durch die das Herz mittels Frank-Starling-Mechanismus das Schlagvolumen suffizient erhöht. Auch anhand der Werte von Patienten/Patientinnen mit einem vorliegenden Vorhofseptumsdefekt kann gezeigt werden, dass die rechte Seite des Herzens dazu imstande ist, sich an ein erhöhtes Volumen anzupassen. So zeigt sich bei diesen Patienten/Patientinnen nicht nur, dass die Volumenbelastung über eine längere

Zeit gut toleriert wird, sondern auch, dass das druckbedingte Remodeling des Herzens bei Normalisierung des Volumens reversibel ist (15). Auch die Vergrößerung während der Schwangerschaft ist postpartal nach einiger Zeit nicht mehr nachzuweisen (51).

Inwiefern beeinflussen weibliche Geschlechtshormone während einer gesunden Schwangerschaft die Lungenzirkulation bzw. den mPAP? In der Vergangenheit wurden verschiedene Studien zum Einfluss von Östrogen auf die Entstehung bzw. den Verlauf von PAH durchgeführt (64–66). Es liegt eine ungleiche Geschlechterverteilung vor, da bis zu viermal mehr Frauen als Männer von PAH betroffen sind. Dadurch wird die Vermutung nahegelegt, dass die Entwicklung der Erkrankung durch weibliche Geschlechtshormone begünstigt wird (65, 67). Dementgegen zeigen Studien, dass exogen verabreichtes Östrogen bei gesunden Männern mit normalem Testosteronspiegel vor der Entstehung einer PH schützen kann bzw. therapeutisch positiv wirkt (68, 69). Um den Effekt von Östrogen in einer physiologisch realen Situation beurteilen zu können, wurden in weiteren Studien ausschließlich weibliche Tiere beobachtet, die durch einen Gendefekt eine Überexpression an 17β-Östradiol aufwiesen (64, 70). Die endogene Produktion des Hormons in den PASMC durch die zelleigene Aromatase führte durch parakrine Sekretion zu einer Proliferation benachbarter PASMC (64, 65, 71). Die lokale Östrogenproduktion trug damit zur Entstehung der PAH bei. Außerdem korrelierte die Höhe der lokalen 17β-Östradiol-Konzentration mit der Schwere der Symptomatik (65). Andere Daten belegen, dass 17β-Östradiol an PASMC mit Serotonintransporter die Expression des 5HT1B-Rezeptors sowie die Serotoninkonzentration erhöht (64). Serotonin wiederum begünstigt die PAH-Entstehung durch arterielle Vasokonstriktion, proinflammatorische Effekte sowie Mikrothrombenbildung (64). Beide obengenannten Effekte sind bei lokaler Östrogenerhöhung im Lungengewebe unter normaler systemischer Östrogenkonzentration beobachtet worden (65). Da während einer gesunden Schwangerschaft das systemische (32), nicht aber das pulmonal lokale Östradiol erhöht ist, kann davon ausgegangen werden, dass die beschriebenen Pathophysiologien nicht in dieser Form auftreten. Im Gegenteil dazu belegen die vorliegenden Daten, dass systemisch vorhandenes Östrogen kardioprotektiv wirkt (66, 72). Am Tiermodell zeigten die Autoren, dass die Gabe von exogenem Östrogen bei Vorliegen eines Herzversagens schon in wenigen Tagen (≤ 10 Tage) sowohl die EF als auch die Kontraktilität der Nager erhöhte (66). Außerdem ließ sich ein Rückgang der kardialen Hypertrophie beobachten (66). Die Zusammenschau der Daten lässt vermuten, dass das während der Schwangerschaft systemisch erhöhte Östradiol keinen klinisch

relevanten Einfluss auf die Proliferation der PASMC hat und damit bei gesunden Patientinnen nicht zu einer PH-Entstehung führt. Vielmehr könnte die erhöhte systemische Konzentration des weiblichen Geschlechtshormons dazu beitragen, die kardiovaskuläre Gesundheit während der Schwangerschaftsmonate zu erhalten. Auch die Sekretion des Peptidhormons Endothelin-1 wird unter anderem von Östrogenen beeinflusst. Wie oben beschrieben (s. Abschnitt 1.1.3) kann eine erhöhte Endothelin-1-Konzentration über den Mechanismus der Vasokonstriktion von Lungengefäßen sowie die Proliferation von PASMC eine PH begünstigen (11, 73). Allerdings kann Endothelin-1 über den ETB-Rezeptor nicht allein vasokonstriktiv, sondern auch vasodilatativ wirken (74). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Ligandenbindung von an glatten Gefäßmuskelzellen lokalisierten ETB-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion führt, während die Ligandenbindung von an Endothel lokalisierten ETB-Rezeptoren eine Vasodilatation bewirkt (74). Bei normotensiven gesunden schwangeren Frauen war den Autoren zufolge die absolute Anzahl der ETB-Rezeptoren in der Niere sowie an peripheren Gefäßen erhöht und damit der vasodilatative Effekt vermehrt beobachtbar (75, 76). Die in einer Studie durchgeführte medikamentöse Blockierung des ETB-Rezeptors verhinderte ebendiesen Mechanismus und führte dabei zu einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks der Schwangeren sowie einer fetalen Wachstumsverlangsamung (75). Gemäß den Autoren ist die vemehrte Aktivierung des vasodilatativen Endothelin-1-ETB-Rezeptor-Singnalwegs durch Schwangerschaftshormone wie Relaxin, Östrogen und möglicherweise plazentäre Wachstumsfaktoren bedingt (77–79). Aus der geschilderten Datenlage kann geschlussfolgert werden, dass Schwangerschaftshormone wie Östrogen und Relaxin über die Aktivierung von ETB-Rezeptoren eine Vasodilatation bewirken und somit dazu beitragen, dass das vermehrte Blutvolumen in der Schwangerschaft ohne pathologische Blutdruckanstiege im Gefäßsystem transportiert werden kann. Der entscheidende Unterschied zwischen Patienten/Patientinnen mit PH und Schwangeren ist hierbei, dass der vasokonstriktive Endothelin-Signalweg bei PH überwiegt und so der mPAP steigt, während bei schwangeren Frauen vermehrt ein vasodilatativer Endothelin-Signalweg vorliegt. Die Schwangerschaftshormone könnten den dilatativen Endothelin-ETB-Rezeptor-Signalweg verstärken. Durch die damit verbundene Weitstellung der Gefäße könnte das vermehrte Blutvolumen auch im Lungenkreislauf aufgenommen und damit eine klinisch relevante mPAP-Erhöhung verhindert werden. Eine weitere drucksenkende Wirkung der ETB-Rezeptor-Aktivierung ist die Freisetzung von NO und Prostaglandin-2 (75, 80). Prostaglandin-2 wirkt unter anderem auf vaskuläre glatte Muskelzellen und führt dabei

ebenfalls zu einer Vasodilatation (81). Auch NO reduziert den Tonus der Gefäßmuskulatur (82). Während bei PH ein Mangel an beiden Faktoren herrscht (83, 84), sind diese bei einer gesunden Schwangerschaft über den ETB-Rezeptor-Signalweg vermehrt vorhanden (s. o.). Studien zeigen außerdem, dass die NO-Konzentration während einer gesunden Schwangerschaft im Vergleich zu gesunden nichtschwangeren Frauen v. a. im zweiten und dritten Trimenon signifikant erhöht ist (85). Hierbei wird die endogene Synthese von NO im Endothel unter anderem durch Dehnungsstress und das Vorhandensein von Östrogen und Wachstumsfaktoren verstärkt (86, 87). Durch die Anwesenheit der verschiedenen Mediatoren kann über die genannten Signalwege eine Dilatation der Gefäße erreicht werden. Das Kreislaufsystem der Schwangeren kann ohne merkliche Druckerhöhung aufrechterhalten und so das vermehrte Blutvolumen transportiert werden.

5 Limitationen

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie. Es waren nur Probandinnen eingeschlossen, die im Rahmen ihrer Schwangerschaft in der Pränataldiagnostik des Universitätsklinikums Gießen Marburg (UKGM) betreut wurden. Dies lässt vermuten, dass vermehrt Frauen mit Grunderkrankungen, Konzeptionsschwierigkeiten, Risikograviditäten sowie einer Prädisposition für konnatale Fehlbildungen teilgenommen haben. Weitergehend wurden in der EVA-Studie möglicherweise vermehrt Frauen rekrutiert, die aus gesundheitlichen Gründen ein Level-vier-Entbindungszentrum aufsuchen mussten. Darin könnte auch die Ursache für die ungewöhnlich hohe Prävalenz der Hypothyreose von 21 % liegen. Diese wird in anderen Studien in der weiblichen Population mit 9–15 % angegeben (88). Weitere Selektionsbias können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Die TTE-Messungen weisen zum Teil intraindividuelle Unterschiede auf und wurden nicht mit den Ergebnissen eines weiteren bildgebenden Verfahrens abgeglichen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelnen Untersuchungsergebnissen Messfehler zugrunde liegen. Wie aus dem Flowchart (s. Abbildung 9) ersichtlich, hat bis jetzt mit einer Anzahl von 17 Probandinnen nur ein relativ geringer Teil der Frauen an allen vier Untersuchungen teilgenommen. Auf Grund der weltweiten Covid-19-Pandemie waren der neue Einschluss von Probandinnen sowie die Durchführung von Verlaufsuntersuchungen mit einer Dauer von über zwei Jahren nicht möglich. Das Ziel der Studie ist es, dass rund 1000 Probandinnen alle vier Untersuchungen durchlaufen. Schließlich sollte beachtet werden, dass die genauen molekularbiologischen Anpassungsmechanismen des Herzens und der Lungengefäße in der Schwangerschaft an das erhöhte Blutvolumen noch nicht vollständig erforscht sind. Daher können lediglich Hypothesen über die genauen Anpassungsmechanismen des Organismus aufgestellt werden.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Auswirkungen des vermehrten Blutvolumens auf die rechte Seite des Herzens während einer Schwangerschaft zu untersuchen. Im Fokus stand dabei die Frage, warum das Herz die Volumenbelastung während einer Schwangerschaft im Gegensatz zu der Druckbelastung bei der PH toleriert. Im Rahmen der EVA-Studie wurden insgesamt 167 TTE-Untersuchungen im ersten, 237 im zweiten und 77 im dritten Trimenon und 23 mindestens sechs Monate post partum durchgeführt. Bestimmt wurden unter anderem die Parameter RVESA; RVEDA; RAESA; RVEDD basal, mittig, longitudinal sowie die RV-Wanddicke, die TAPSE und die Global Strain. Durch die statistische Analyse der Werte wurde gezeigt, dass die Parameter, die die Größe des rechten Herzens widerspiegeln, im Verlauf der Schwangerschaft in der Tendenz zunahmen. Mindestens sechs Monate nach der Schwangerschaft war diese Tendenz nicht mehr feststellbar. Diese Ergebnisse sowie die Erkenntnisse aus anderen Studien weisen auf die Notwendigkeit einer Anpassung der für die unterschiedlichen Drittel während der Schwangerschaft geltenden echokardiografischen Normwerte hin. Anhand der in der EVA-Studie generierten Werte lassen sich in der Schwangerschaft erstellte TTE-Untersuchungsergebnisse einordnen, um so auch in der Schwangerschaft zwischen physiologischen und pathologischen TTE-Bildern unterscheiden zu können. Weiterführend wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert, die die Adaptationsfähigkeit des Kreislaufsystems bedingen könnten. Die physiologischen Gegebenheiten des Lungenkreislaufs spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Unter anderem scheinen die hohe Compliance der pulmonalen Gefäße sowie die Sekretion gefäßdilatierender Mediatoren einen gleichbleibenden mPAP zu ermöglichen. Gleichzeitig unterliegt das Herz mit beispielsweise dem Frank-Starling-Mechanismus weiteren Regulationskreisläufen, die einen erhöhten Auswurf des Blutvolumens begünstigen. Die in der Schwangerschaft in erhöhter Konzentration vorliegenden Hormone scheinen die eben genannten Mechanismen zusätzlich zu verstärken. Aus dem Vorangegangenen lässt sich schließen, dass die Veränderung im Rahmen der Vorlasterhöhung nicht den pathophysiologischen Mechanismen der PH ähnelt. Limitierend muss erwähnt werden, dass es des Einschlusses weiterer Probandinnen bedarf, um ein ausreichendes Signifikanzniveau der Werte gewährleisten zu können. Zudem könnte die Anwendung anderer bildgebender Verfahren, wie z. B. der 3D-TTE-Untersuchung und des Kardio-MRT, zusätzliche Erkenntnisse liefern.

Abstract

The aim of this dissertation was to investigate the effects of increased volume on the right side of the heart during pregnancy. The focus was on the question why the heart tolerates the volume load during pregnancy in contrast to the pressure load during pulmonary hypertension. In the EVA study, a total of 167 TTE examinations were performed in the first, 237 in the second, 77 in the third trimester and 23 at least six months post partum. The parameters RVESA; RVEDA; RAESA; RVEDD basal, central, longitudinal as well as RV wall thickness, TAPSE and global strain were determined. Statistical analysis of the values showed that those of the parameters, which reflect the size of the right heart, tended to increase during pregnancy. At least six months after pregnancy, this tendency was no longer detectable. These results, together with findings from other studies, point to the need for standard echocardiographic values applicable to the different thirds during pregnancy. The values generated in the EVA study can be used to classify TTE examination results obtained during pregnancy in order to discriminate between physiological and pathological TTE images during pregnancy. In addition, various possible mechanisms that could determine the adaptability of the circulatory system were discussed in the present study. The physiological conditions of the pulmonary circulation play a decisive role here. Among other things, the high compliance of the pulmonary vessels and the secretion of vasodilating mediators seem to enable a constant mPAP. At the same time, the heart is subject to further regulatory circuits, for example the Frank-Starling mechanism, which support an increased ejection of blood volume. The hormones present in increased concentration during pregnancy seem to additionally strengthen the mechanisms just mentioned. From the foregoing it can be concluded that the change in the context of preload increase does not resemble the pathophysiological mechanisms of PH. It must be mentioned that the inclusion of further tests is necessary in order to guarantee a sufficient level of significance of the values. In addition to the inclusion of more test persons, other imaging methods such as the 3D TTE examination and the cardio-MRI can provide additional insights.

Abkürzungsverzeichnis

Ant.	Anterior
art.	arterielle
ASE	American Society of Echocardiography
AV	Atrio-ventrikular
BMI	body mass index
BSA	Body surface area
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DL	Deziliter
dist.	distal
DPG	diastolic pulmonary gradient
Ea	Elastizität Arterie
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
ECS	European Society of Cardiology
EDA	End-diastolic area
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDWT	End-diastolic wall thickness
Ees	Endsystolische Ventrikelelastizität
EF	Ejectionsfraktion
Emax	Maximale Ventikelelastitität
EPO	Erythropoietin
ERS	European Respiratory Society
ESA	End-systolic Area
ESV	End-systolic volume
ESPVR	endsystolic pressure volume relationship
ESC	European society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
ETA	Endothelin A
ETB	Endothelin B
Hb	Hämoglibonkonzentration
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit

HIV	Human immunodeficency virus
HZV	Herzzeitvolumen
inf.	inferior
ggf.	gegebenenfalls
Konz.	Konzentration
LA	linkes Atrium
LAESA	left atrial end-systolic area
lat.	lateral
LVESA	left ventricular end-systolic area
LE	Lungenembolie
long.	longitudinal
LV	linker Ventrikel
LV EF	left ventricular ejection fraction
MCHC	mean corpuscular heamoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NORRE	Normal Reference Ranges for Echocardiography
PA	Pulmonary artery/Pulmonalarterie
PAC	Pulmonal arterial compliance
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PASMC	human pulmonary artery smooth muscle cells
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure
PCH	pulmonary capillary hemangiomatosis
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PH	Pulmonale Hypertonie
PLAX	parasternal lange Achse
PlGF	Placental growth factor
post.	posterior
PP	Pulse pressure
Prox.	proximal
pulm.	pulmonal

PVD	Pulmonary vascular disease
PVOD	Pulmonary veno-occlusive disease
PVR	Pulmonary vascular resistance
RA	rechtes Atrium
RAESA	right atrial end-systolic area
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	rechter Ventrikel
RVD	right ventricular dimension
RVEDA	right ventricular end-diastolic area
RVEDD	right ventricular end-diastolic diameter
RVESA	right ventricular end-systolic area
RV EDWT	Right ventricular end-systolic wall thickness
RVIT	right ventricular inflow tract
RVOT	right ventricular outflow tract
s.	siehe
s.g.	sogenannte
s.o.	siehe oben
sPAP	systolic pulmonary arterial pressure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
sup.	superior
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic vascular resistance
TAPSE	Tricuspid annulare plane systolic excursion
Trim.	Trimenon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VTE	venöse Thrombembolie
V.	Vena
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
WU	Wood Units
z.B.	zum Beispiel

ZVD	zentral venöser Druck
z.T.	zum Teil
zw.	zwischen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede zw. RV und LV 8
Tabelle 2: Drücke und Widerstände in der PA 9
Tabelle 3: Zusammenhang zw. PA-Druck und RV-HZV sowie Zusammenhang zw. Druck in der Aorta und LV-HZV 10
Tabelle 4: TTE-Ebenen mit sichtbaren anatomischen Strukturen 15
Tabelle 5: TTE-Referenzwerte 17
Tabelle 6: 3D-TTE Referenzwerte 18
Tabelle 7: TTE-Grenzwerte der PH-Diagnostik 19
Tabelle 8: LV-EF Bestimmung 24
Tabelle 9: LAESA-Bestimmung 25
Tabelle 10: RVEDD Bestimmung 26
Tabelle 11: RVEDA und RVESA Bestimmung 27
Tabelle 12: RAESA-Bestimmung 28
Tabelle 13: RV-Wanddicken-Bestimmung 29
Tabelle 14: TAPSE-Bestimmung 30
Tabelle 15: ZVD-Bestimmung 30
Tabelle 16: Global Strain-Bestimmung 31
Tabelle 17: Erkrankungen der Probandinnen 34
Tabelle 18: APGAR-Score der Neugeborenen 35
Tabelle 19: Geburtsgewicht der Einlinge bzw. Mehrlinge 35
Tabelle 20: LV-EF und LA-ESA der Frauen im ersten Trimenon 36
Tabelle 21: LV-EF und LA-ESA der gesunden Frauen im ersten Trimenon 36
Tabelle 22: Rechtsherzparameter aller Frauen im ersten Trimenon 37
Tabelle 23: Rechtsherzparameter aller Frauen im zweiten Trimenon 38
Tabelle 24: Rechtsherzparameter aller Frauen im dritten Trimenon 39
Tabelle 25: Rechtsherzparameter aller Frauen nach Entbindung 40
Tabelle 26: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im ersten Trimenon 41
Tabelle 27: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im zweiten Trimenon 42
Tabelle 28: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen im dritten Trimenon 43
Tabelle 29: Rechtsherzparameter der gesunden Frauen nach Entbindung 44
Tabelle 30: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im ersten Trimenon indiziert auf die BSA 45

Tabelle 31: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im zweiten Trimenon indiziert auf die BSA 46
Tabelle 32: Rechtsherzparameter der Untersuchungen im dritten Trimenon indiziert auf die BSA 47
Tabelle 33: Rechtsherzparameter der Untersuchungen nach Entbindung indiziert auf die BSA 48
Tabelle 34: Indizierte Rechtsherzparameter von Frauen mit und ohne Nikotinkonsum 49
Tabelle 35: LV-EF- und LA-ESA-Daten aus NORRE-Studie und EVA-Studie 50
Tabelle 36: RVEDD-, RVESA-, RVESA-, RAESA-Daten aus NORRE-Studie und EVA-Studie 51
Tabelle 37: TTE-Referenzwerte für schwangere Frauen im ersten, zweiten und dritten Trimenon 55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung der LV EF aus: (22) 24
Abbildung 2: Messung der LAESA aus: (22).....25
Abbildung 3: Messung RVEDD basal und mittig aus: (22).....26
Abbildung 4: Messung RVEDA aus: (22).....27
Abbildung 5: Messung RAESA aus: (22) 28
Abbildung 6: Messung RV-Wanddicke aus: (22) 29
Abbildung 7: Messung TAPSE aus: (22) 30
Abbildung 8: Messung global strain aus (22).....31
Abbildung 9: Flowchart über Studieneinschluss und -ausstieg der Probandinnen.....33

Literaturverzeichnis

1. Humbert, Marc; Kovacs, Gabor; Hoeper, Marius M.; Badagliacca, Roberto; Berger, Rolf M. F.; Brida, Margarita et al. (2022): 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). In: *Eur Heart J* 43 (38), S. 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.

2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34(4):888–94. doi: 10.1183/09031936.00145608.

3. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol 2018; 272S:11–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083.

4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53(1):1–13. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

5. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J 2019; 53(1). doi: 10.1183/13993003.01914-2018.

6. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. Circulation 2016; 133(13):1240–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.

7. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, Fleischmann BK, Grünig E, Grünig G et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update

from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol 2018; 272S:4–10. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.070.

8. Evdokia Sourla, Asimina Paspala, Afroditi Boutou, Paschalina Kontou, Ioannis Stanopoulos, and Georgia Pitsiou. A case of pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic dilemmas and therapeutic challenges:119.

9. Mary C. O'Keefe and Miriam D. Post. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Rare Cause of Pulmonary Hypertension. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2015:274–5.

10. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J 2019; 53(1). doi: 10.1183/13993003.01887-2018.

11. Montani D, Chaumais M-C, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jaïs X et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. Pharmacol Ther 2014; 141(2):172–91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.

12. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2020; 10(4):2045894020961739. doi: 10.1177/20458 94020961739.

13. d. Chemla, v. Castelain, Herve P, Lecarpentier Y, Brimioulle S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 2002; 20(5):1314–31. doi: 10.1183/09031936.02.00068002.

14. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J 2019; 53(1):1–13. doi: 10.1183/ 13993003.01900-2018.

15. Anastasiadis K, Westaby S, Antonitsis P. The Failing Right Heart. Cham: Springer International Publishing; 2015.

16. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. Heart 2006; 92 Suppl 1:i2-13. doi: 10.1136/hrt.2005.077 875.

17. Naeije R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. Curr Hypertens Rep 2013; 15(6):623–31. doi: 10.1007/s11906-013-0396-6.

18. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. Crit Care 2016; 20:266. doi: 10.1186/s13054-016-1440-0.

19. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 Suppl):D22-33. doi: 10.1016/ j.jacc.2013.10.027.

20. Man FS de, Handoko ML, Vonk-Noordegraaf A. The unknown pathophysiological relevance of right ventricular hypertrophy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53(4). doi: 10.1183/13993003.00255-2019.

21. Te Riele ASJM, Tandri H, Sanborn DM, Bluemke DA. Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8(5):597–8. doi: 10.1016/ j.jcmg.2015.02.007.

22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16(3):233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

23. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

24. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement

with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18(12):1301–10. doi: 10.1093/ehjci/jex244.

25. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24(3):277–313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.

27. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012; 13(1):1–46. doi: 10.1093/ehjci/jer316.

28. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. Circulation 2011; 123(22):2542–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985515.

29. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53(1). doi: 10.1183/13993003.01904-2018.

30. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. J Am Heart Assoc 2014; 3(4). doi: 10.1161/JAHA.114.001103.

31. Cordina RL, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. Heart Lung Circ 2019; 28(9):1351–64. doi: 10.1016/j.hlc.2019.03.003.

32. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr 2016; 27(2):89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.

33. Schwangerschaft (Gravidität, Gestation): Physiologische Anpassung an die Schwangerschaft; 2021. Verfügbar unter: https://next.amboss.com/de/article/dO0orT?q=schwangerschaft#Z7f4a9cfdb95d7dc39e711175bded479e.

34. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. The Lancet 2010; 375(9713):500–12. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60996-X.

35. Gant NF, Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. Kidney Int 1980; 18(2):253–8. doi: 10.1038/ki.1980.133.

36. Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. Hormones and hemodynamics in pregnancy. Int J Endocrinol Metab 2014; 12(2):e14098. doi: 10.5812/ijem.14098.

37. Sexualhormone: Geschlechtshormone; 2021. Verfügbar unter: https://next.amboss.com/de/article/zo0reS#Z29d93b5b24ba640a2b29907cc63c1760.

38. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod 2003; 69(1):1–7. doi: 10.1095/biolreprod.102.014977.

39. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. Semin Immunopathol 2016; 38(6):635–49. doi: 10.1007/s00281-016-0574-0.

40. Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM. Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.

41. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EAL et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the

Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. Int J Mol Sci 2015; 16(8):19009–26. doi: 10.3390/ijms160819009.

42. Herberg U. Fetaler und neonataler Kreislauf. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Hrsg. Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 1349–51.

43. Krzyżanowski A, Kwiatek M, Gęca T, Stupak A, Kwaśniewska A. Modern Ultrasonography of the Umbilical Cord: Prenatal Diagnosis of Umbilical Cord Abnormalities and Assessement of Fetal Wellbeing. Med Sci Monit 2019; 25:3170–80. doi: 10.12659/MSM.913762.

44. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. Sci Rep 2016; 6:27966. doi: 10.1038/srep27966.

45. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, Sousa C de, Kacharava G et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 15(6):680–90. doi: 10.1093/ehjci/jet284.

46. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, Cheng G, Zhang L et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. Cardiovasc Ultrasound 2015; 13:6. doi: 10.1186/1476-7120-13-6.

47. Savu O, Jurcuţ R, Giuşcă S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5(3):289–97. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970012.

48. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, daSilva M, Cleverley K et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16:1. doi: 10.1186/1532-429X-16-1.

49. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional

echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6(1):117–24. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978031.

50. Batista ANR, Garcia T, Franco EAT, Azevedo PS, Barbosa MF, Zornoff LAM et al. Comparison of morphometry and ventricular function of healthy and smoking young people. BMC Cardiovasc Disord 2020; 20(1):66. doi: 10.1186/s12872-020-01372-w.

51. Del Prado Díaz S, La Calle M de, Valbuena-López SC, Montoro López N, Merás Colunga P, Bartha JL et al. Does the right ventricle experiment morphologic and functional changes similarly to the left ventricle during pregnancy? Echocardiography 2020; 37(6):850–7. doi: 10.1111/echo.14678.

52. MCCAFFREY, R. & DUNN, L. PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION IN PREGNANCY. Obstetrical & Gynecological Survey August 1964; (vol. 19, no. 4):567–91.

53. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. Chest 2013; 143(5):1330–6. doi: 10.1378/chest.12-0528.

54. Limoges M, Langleben D, Fox BD, Shear R, Wieczorek P, Rudski LG et al. Pregnancy as a possible trigger for heritable pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2016; 6(3):381–3. doi: 10.1086/686993.

55. John A. Heit MD, Catie E. Kobbervig MD, Andra H. James MD, Tanya M. Petterson MS, Kent R. Bailey P, and L. Joseph Melton III, MD. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum_ A 30-Year Population-Based Study. Annals of Internal Medicine 2005; (Vol. 143 No. 10):697–706.

56. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019; 20(12):1321–31. doi: 10.1093/ehjci/jez232.

57. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.

58. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. The Lancet 2006; 367(9516):1066–74. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.

59. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. Cardiol Rev 2017; 25(6):309–14. doi: 10.1097/CRD.0000000000000158.

60. Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. Clin Cardiol 2017; 40(8):542–8. doi: 10.1002/clc.22694.

61. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A et al. Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance. Clin Res Cardiol 2021; 110(4):591–600. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3.

62. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Mattera Iacono A, Vettori S, Riccardi A et al. Hemodynamic changes after acute fluid loading in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension. Pulm Circ 2019; 9(1):2045894018816089. doi: 10.1177/2045894018816089.

63. Mads J. Andersen, MD, PhD, Thomas P. Olson P, Vojtech Melenovsky, MD, PhD. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion in People With and Without Heart Failure. Circ Heart Fail January 2015:41–8. Verfügbar unter: http://circheartfailure.ahajournals.org.

64. White K, Dempsie Y, Nilsen M, Wright AF, Loughlin L, MacLean MR. The serotonin transporter, gender, and 17β oestradiol in the development of pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res 2011; 90(2):373–82. doi: 10.1093/cvr/cvq408.

65. Mair KM, Wright AF, Duggan N, Rowlands DJ, Hussey MJ, Roberts S et al. Sex-dependent influence of endogenous estrogen in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(4):456–67. doi: 10.1164/rccm.201403-0483OC.

66. Iorga A, Li J, Sharma S, Umar S, Bopassa JC, Nadadur RD et al. Rescue of Pressure Overload-Induced Heart Failure by Estrogen Therapy. J Am Heart Assoc 2016; 5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002482.

67. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 Suppl):D51-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.

68. Lahm T, Albrecht M, Fisher AJ, Selej M, Patel NG, Brown JA et al. 17β-Estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension via estrogen receptor-mediated effects. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(9):965–80. doi: 10.1164/rccm.201107-1293OC.

69. Umar S, Iorga A, Matori H, Nadadur RD, Li J, Maltese F et al. Estrogen rescues preexisting severe pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(6):715–23. doi: 10.1164/rccm.201101-0078OC.

70. Yvonne Dempsie, Margaret Nilsen, Kevin White, Kirsty M Mair, Lynn Loughlin, Noona Ambartsumian, Marlene Rabinovitch, Margaret R MacLean. Development of pulmonary arterial hypertension in mice over-expressing S100A4/Mts1 is specific to females. Respiratory Research 2011; (12:159):1–12.

71. White K, Johansen AK, Nilsen M, Ciuclan L, Wallace E, Paton L et al. Activity of the estrogen-metabolizing enzyme cytochrome P450 1B1 influences the development of pulmonary arterial hypertension. Circulation 2012; 126(9):1087–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062927.

72. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ 2017; 8(1):33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8.

73. Giaid Adel, Yanagisawa Masashi, Langleben David, Michel Rene P., Levy Robert, Shennib Hani et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1993; (VOL. 328 No.24):1732–9.

74. Gregan B, Jürgensen J, Papsdorf G, Furkert J, Schaefer M, Beyermann M et al. Ligand-dependent differences in the internalization of endothelin A and endothelin B receptor heterodimers. J Biol Chem 2004; 279(26):27679–87. doi: 10.1074/jbc.M403601200.

75. Gillis EE, Sasser JM, Sullivan JC. Endothelin, sex, and pregnancy: unique considerations for blood pressure control in females. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2016; 310(8):R691-6. doi: 10.1152/ajpregu.00427.2015.

76. Mazzuca MQ, Dang Y, Khalil RA. Enhanced endothelin receptor type B-mediated vasodilation and underlying $Ca^{2+}i$ in mesenteric microvessels of pregnant rats. Br J Pharmacol 2013; 169(6):1335–51. doi: 10.1111/bph.12225.

77. Lee K-J, Kim M-K, Park Y-H, Seol H-J, Lim J-E, Lee JN et al. Vascular endothelial growth factor induces endothelin-1 production via matrix metalloproteinase-2 rather than endothelin-converting enzyme-1. Hypertens Pregnancy 2007; 26(2):189–99. doi: 10.1080/10641950701204604.

78. Nuedling S, van Eickels M, Alléra A, Doevendans P, Meyer R, Vetter H et al. 17 Beta-estradiol regulates the expression of endothelin receptor type B in the heart. Br J Pharmacol 2003; 140(1):195–201. doi: 10.1038/sj.bjp.0705409.

79. Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Sherwood OD, Ramirez RJ, Moalli PA et al. Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. J Clin Invest 2001; 107(11):1469–75. doi: 10.1172/JCI11975.

80. SATORU EGUCHI, YUKIO HIRATA, TAIHEI IMAI, AND FUMIAKI MARUMO. Endothelin Receptor Subtypes Are Coupled to Adenylate Cyclase via Different Guanyl Nucleotide-Binding Proteins in Vasculature. The Endocrine Society 1993; (Vol.132 No.2):524–9. Verfügbar unter: https://academic.oup.com/endo/article-abstract/132/2/524/3034423?redirectedFrom=fulltext.

81. Vane J, Corin R. Prostacyclin: A Vascular Mediator. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2003; 26(6):571–8. doi: 10.1016/S1078-5884(03)00385-X.

82. Bernd Mayer BH. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. Trends in Biochemical Sciences; 1997(Vol. 22 Issue 12):477–81.

83. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(6):1925–32. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9804054.

84. P. W. Shaul, I. S. Yuhanna, Z. German, Z. Chen, R. H. Steinhorn, and F. C. Morin et al. Pulmonary endothelial NO synthase gene expression is decreased in fetal lambs with pulmonary hypertension.

85. Hodžić J, Izetbegović S, Muračević B, Iriškić R, Štimjanin Jović H. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. Med Glas (Zenica) 2017; 14(2):211–7. doi: 10.17392/915-17.

86. Sutton EF, Gemmel M, Powers RW. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. Nitric Oxide 2020; 95:55–62. doi: 10.1016/j.niox.2019.11.006.

87. Jong Weon Choi, Moon Whan Im,Soo Hwan Pai. Nitric Oxide Production Increases during Normal Pregnancy and Decreases in Preeclampsia. Annals of Clinical & Laboratory Science 2002; (vol. 32, no. 3):257–63.

88. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116(15):1725–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.

Anhang

Zustimmungsbogen

PRÜFSTELLE:	ABTEILUNGEN FÜR GYNÄKOLOGIE UND INNERE MEDIZIN UNIKLINIK GIEßEN UND MARBURG STANDORT GIEßEN KLINIKSTR. 32, 33 IN 35392 GIEßEN TELEFON: 0641 985 57043
Prüfärzte:	G. Bunniger, Dr. med. K. Tello, Dr. med. N. Sommer, Dr. med. M. Richter, Dr. med. Frank Oehmke

Titel der Studie
Das Rechte Herz in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Patientin

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse zu sichern, zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Durchführung erfolgt in der Uniklinik Gießen; es sollen insgesamt ungefähr 1000 Frauen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Universitätsklinik Gießen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

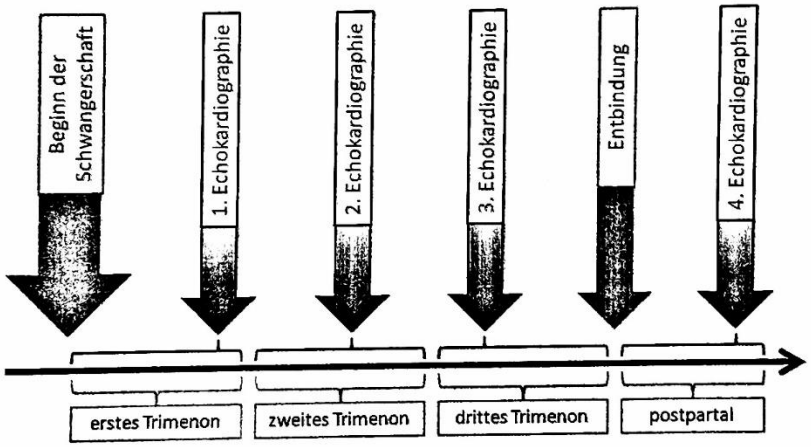
1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei einer echokardiographischen Untersuchung (Herzultraschall) wird eine ganze Reihe an Meßwerten erhoben, exemplarisch seien z.B. die Größe der einzelnen Kammern ihre Beweglichkeit und ihre Wanddicke genannt. Die Einteilung in pathologische (kranke) und physiologische (gesunde) Werte erfolgte früher oft allein durch den Untersucher und seine Erfahrung. Zunehmend werden Untersuchungen standardisiert, durch die Veröffentlichung vieler Untersuchungsergebnisse kann man Normwerte für gesunde Personen definieren. Für den einzelnen Untersucher ist es nun einfacher, zwischen physiologisch, grenzwertig und pathologisch zu unterscheiden. Allerdings können zwischen Untergruppen von Patienten große Unterschiede herrschen, so spielen die Körpergröße und das Geschlecht eine herausragende Rolle, heute weiß man, daß auch viele andere Parameter (z.B. das Lebensalter oder die Ethnizität) mehr oder weniger relevant sind.
Im Rahmen einer Schwangerschaft treten gravierende Veränderungen im Körper einer Frau auf, unter anderem nimmt das Blutvolumen um ca. 50% zu. Es ist also zu erwarten, daß die Normwerte gleichaltriger, non-gravider (nicht schwangerer) Frauen nicht ohne weiteres übertragbar sind. Wir möchten daher für diese Gruppe Normwerte, insbesondere für das rechte Herz etablieren, damit Erkrankungen desselben oder des nachfolgenden Lungenkreislaufes besser erkannt werden können. Da viele Lungenerkrankungen

Auswirkungen auf das rechte Herz haben, besteht in der Pneumologie (Lungenheilkunde) große Fachkenntnis in der echokardiographischen Untersuchung des rechten Herzens.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird ihre Anamnese (Krankengeschichte) erhoben, ob Sie vollständig gesund sind, an chronischen Erkrankungen oder an schwangerschaftsspezifischen Beschwerden leiden. **In jedem Fall ist eine Teilnahme an der Studie möglich.** Sollten Sie sich zur Teilnahme entscheiden, findet einmal pro Trimenon („Schwangerschaftsdrittel") und nach Entbindung eine echokardiographische Untersuchung in unserer Ambulanz für pulmonale Hypertonie. Zur Untersuchung muß der Oberkörper vollständig entblößt werden, der zeitliche Mehraufwand beträgt ungefähr 30min pro Untersuchung inkl. Wartezeit. In der Regel werden Sie bei der Untersuchung in unserer Ambulanz den Nicht-Studienpatienten vorgezogen, sodaß die Wartezeit so gering wie möglich gehalten wird.



Schmatische Darstellung des Studienablaufs

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Durch die Teilnahme an dieser Studie werden Sie vier echokardiographische Untersuchungen bekommen, in welchen jeweils die Pumpfunktion des rechten Teils Ihres Herzens und die Funktion und Dichtigkeit der Herzklappen untersucht wird. Auch Defekte von Vorhof- und Herzscheidewand können bei Ihnen (nicht bei Ihrem ungeborenen Kind) ausgeschlossen oder diagnostiziert werden.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Risiken durch Herzultraschall sind bislang nicht bekannt, auch Ihr Gynäkologe setzt zur Untersuchung Ihres ungeborenen Kindes Ultraschall ein.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser Klinischen Studie darf grundsätzlich jede schwangere Patientin ab 18 Jahren teilnehmen.
Ausgeschlossen werden Patientinnen, die aufgrund körperlicher Konstitution nicht adäquat echokardiographisch untersuchbar sind (z.B. Adipositas, Thoraxdeformitäten).

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Fahrtkosten können im Rahmen dieser Studie nicht erstattet werden.

7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert.

Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Schwangerschaftsabbruch
- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Am Ende der Studie werden die Daten statistisch ausgewertet, das bedeutet, alle Angaben werden in ein Register aufgenommen und dann unter verschiedenen Gesichtspunkten sortiert (Gesunde/kranke Schwangere, gesundes/krankes Kind) und ausgewertet.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle: Abteilung Pneumologie und Intensivmedizin der Medizinischen Klinik II
Uniklinik Gießen und Marburg, Standort Gießen
Klinikstraße 33, 35392 Gießen
Telefon: 0641 985 57043

Prüfärzte: G. Bunniger, Dr. med. K. Tello, Dr. med. N. Sommer, Dr. med. M. Richter, Dr. med. Frank Oehmke

Titel der Studie
Das Rechte Herz in der Schwangerschaft

Einwilligungserklärung

.....
Name der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. .....

.....
Anschrift der Patientin in Druckbuchstaben

.....
Telefonnummer der Patientin (Mobil oder Festnetz)

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Uniklinik Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen (Dr. med. Dr. H. Gall, Dr. med. K. Tello, G. Bunniger) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen *(vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden)*.

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

   .....
   Name

   über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name der Patientin in Druckbuchstaben

....
Datum Unterschrift der **Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

....
Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

Lizenzen

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 02, 2021

License Number	5020830256974
License date	Mar 02, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of the American Society of Echocardiography
Licensed Content Title	Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging
Licensed Content Author	Roberto M. Lang,Luigi P. Badano,Victor Mor-Avi,Jonathan Afilalo,Anderson Armstrong,Laura Ernande,Frank A. Flachskampf,Elyse Foster,Steven A. Goldstein,Tatiana Kuznetsova,Patrizio Lancellotti,Denisa Muraru,Michael H. Picard,Ernst R. Rietzschel et al.
Licensed Content Date	Jan 1, 2015
Licensed Content Volume	28
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	53
Start Page	1
End Page	39.e14
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/ illustrations	6

Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Das rechte Herz in der Schwangerschaft. Echokardiographische Verlaufskontrollen des rechten Herzens in der Schwangerschaft (EVA)
Institution name	Justus Liebig Universität Gießen
Expected presentation date	May 2023
Portions	Table 1 Table 7 Table 9 Figure 9 Table 11 Table 12
Specific Languages	German
Requestor Location	Miriam Höller Schützenstraße 16a Gießen, Hessen 35398 Germany Attn: Miriam Höller
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk here). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation**: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website**: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx or the Elsevier homepage for books at http://www.elsevier.com; Central Storage: This license does not include permission for

a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at http://www.elsevier.com . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
    - via their non-commercial person homepage or blog
    - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
    - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
    - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
    - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement

- After the embargo period
    - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
    - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a CrossMark logo, the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's posting policy for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation**: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our open access license policy for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use

made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions**:

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Düsseldorf, 20.06.2023

Ort/ Datum Miriam Höller