

Diplomarbeit

**CHARAKTERISIERUNG DER
VENTRIKELSEPTUMDYSKINESIE BEI OPERATIV
KORRIGIERTER FALLOT'SCHER TETRALOGIE**

Untersuchung mittels kardialer Magnetresonanztomographie

eingereicht von

Reinhard Kaufmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Radiologie

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. med.univ. Erich Sorantin und

Dr.med.univ. Robert Marterer

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 29.03.2016

Reinhard Kaufmann eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken die mich bei der Ausarbeitung dieser Diplomarbeit und während des Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht dabei an meinen Diplomarbeitbetreuer ao.Univ.-Prof. Dr. Erich Sorantin, der mir diese Arbeit ermöglicht und mir immer weitergeholfen hat. Er bot mir einen Einstieg in die medizinische Forschung und hat mich immer gerne mit neuen Aufgaben herausgefordert und damit mein Interesse für die Radiologie geweckt. Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. Robert Marterer, der mir mit Ratschlägen zur Seite stand, sowie DI. Dr.ⁱⁿ Ursula Reiter, die mir die nötigen Vergleichsdaten zur Verfügung stellte.

Weiters möchte ich mich bei meiner Familie und meinen FreundInnen, insbesondere aber auch bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht und mich laufend unterstützt haben.

Herzlichen Dank!

Zusammenfassung

Einleitung

Die Fallot'sche Tetralogie (ToF) ist das häufigste, zyanotische Herzvitium. Obwohl die chirurgische Korrekturoperation ein niedriges Risiko und eine hohe Erfolgsquote hat, können im weiteren Krankheitsverlauf Komplikationen auftreten. Die häufigste Langzeitkomplikation ist die Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Bestimmung des richtigen Zeitpunktes für den Pulmonalklappenersatz ist allerdings ein kontrovers diskutiertes Thema. Bis heute wird nach Markern gesucht, mit denen das Risiko und der Nutzen des Eingriffs abgeschätzt werden kann. Die geometrische Analyse der Ventrikelseptumdyskinesie könnte hier womöglich interessante Parameter liefern. In dieser Arbeit wird das Krümmungsverhalten des Ventrikelseptums bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) untersucht und mit gesunden VergleichsprobantInnen verglichen.

Material und Methoden

10 PatientInnen mit operativ-korrigierter ToF wurden mit 10 gesunden Vergleichspersonen verglichen. Dabei wurde die endokardiale Kurvatur des Ventrikelseptums vom linken Ventrikel in der kurzen Achse in der CMR eingezeichnet und in 6 Abschnitte unterteilt. Für jeden dieser Abschnitte wurde für jeden Zeitpunkt des Herzzyklus die Krümmung berechnet und anschließend in einem vierdimensionalen Oberflächendiagramm (4D-Surface-Plot) dargestellt. Um Abflachung und verstärkte Krümmung zu untersuchen wurde ein Abflachungs- und Krümmungsindex festgelegt. Beide Gruppen wurden anhand dieser Parameter sowie dem mittleren Krümmungswert miteinander verglichen und innerhalb der ToF-Gruppe nach Korrelationen mit rechtsventrikulärem enddiastolischem Volumen (RV-EDV), Backward-Volume und Klappengradient über der Pulmonalklappe gesucht.

Ergebnisse

Bei den ToF-PatientInnen fanden sich signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Abflachungs- und Krümmungsindices gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe. Der Abflachungsindex lag bei ToF im Schnitt bei $25,6 (\pm 7,1)$ im Vergleich zu $4,2 (\pm 4,3)$ in der gesunden Gruppe, der Krümmungsindex bei $42,2 (\pm 34,9)$ im Vergleich zu $3,2 (\pm 3,6)$. Weiters wurde ein signifikant erhöhter Mittelwert der Krümmung von $0,093 \text{ mm}^{-1} (\pm 0,020 \text{ mm}^{-1})$ bei ToF im Vergleich zu

0,067 mm⁻¹ (\pm 0,005 mm⁻¹) in der gesunden Gruppe festgestellt ($p < 0,05$). Innerhalb der ToF-Gruppe fand sich in der Regressionsanalyse ein linearer Zusammenhang zwischen dem Klappengradienten über der Pulmonalklappe und dem Abflachungsindex (Korrelationskoeffizient: 0,79). Zusätzlich konnten anhand der Oberflächendiagramme weitere Hypothesen für die Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie aufgestellt werden.

Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei ToF-PatientInnen das Krümmungsverhalten des Ventrikelseptums stark verändert. Abschnitte des Ventrikelseptums können dabei im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe vermehrt abgeflacht oder gekrümmt sein. Die Ventrikelseptumdyskinesie kann mittels Mittelwert der Krümmung und Abflachungs- und Krümmungsindex geometrisch beschrieben werden. Individuelle Unterschiede in der Ausprägung dieser beiden Parameter innerhalb der ToF-Gruppe lassen zusätzlich darauf schließen, dass sich die Ventrikelseptumdyskinesie mit dieser Methode charakterisieren lässt. Weitere Studien mit mehr PatientInnen sind allerdings nötig, um den Nutzen der Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie bei ToF-PatientInnen zu belegen.

Abstract

Introduction

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common, cyanotic congenital heart defect. Although there is a low risk and excellent outcome for the surgical repair of ToF, complications may arise during the course of disease. A frequently seen complication years after the initial operation, is the pulmonary insufficiency which may lead to life-limiting right heart failure or arrhythmias. The timing of pulmonary valve replacement remains controversial. Further markers for the evaluation of risks and benefits of a pulmonary replacement are necessary to avoid a too early or too late time point of the surgery. The geometrical analysis of ventricular septal dyskinesia might yield to new parameters for characterization. This study aims to analyse the curvature of the ventricular septum in patients with ToF within cardiac magnetic resonance imaging (CMR), compared to healthy volunteers.

Material and methods

10 patients with surgical repaired ToF were compared to 10 healthy volunteers. The endocardial border of the ventricular septum of the left ventricle has been marked in the short axis view of CMR and was divided into 6 segments. The curvature has been calculated for every segment at any time of the cardiac cycle and was subsequently displayed in a four-dimensional surface-plot. An index for flattening and curvature of the ventricular septum has been defined. Both groups were compared by those indices, as well as the mean curvature value. The ToF-group has been additionally analysed for correlations between those parameters and the right-ventricular end-diastolic volume (RV-EDV), the backward-volume and the gradient of the pulmonary valve, measured by CMR.

Results

ToF-Patients had significantly ($p < 0,05$) increased values of the flattening- and curvature-index compared to the healthy volunteers. The mean flattening-index in the ToF group was $25,6 (\pm 7,1)$ compared to $4,2 (\pm 4,3)$ in the healthy group, the curvature-index was $42,2 (\pm 34,9)$ compared to $3,2 (\pm 3,6)$ in the healthy group. Moreover, a significantly increased mean curvature of $0,093 \text{ mm}^{-1} (\pm 0,020 \text{ mm}^{-1})$ compared to $0,067 \text{ mm}^{-1} (\pm 0,005 \text{ mm}^{-1})$ in the healthy group was found ($p < 0,05$). Additionally, a linear correlation was identified between the pulmonary valve gradient and the flattening index (correlation coefficient:

0,79). The four-dimensional surface-plots were used to define new hypotheses about the characterization of ventricular septal dyskinesia.

Discussion

The characteristics of the ventricular septal curvature during the cardiac cycle are significantly different in ToF-patients. Sections of the ventricular septum were either flattened or more curved compared to the healthy volunteers. The ventricular septal dyskinesia can be geometrically described by the mean curvature, the flattening-index and the curvature-index. Individual differences at those parameters within the ToF-group allowed the characterization of septal dyskinesia. Further studies with more patients are necessary to confirm these results.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Danksagungen..... | ii |
| Zusammenfassung..... | iii |
| Abstract | v |
| Inhaltsverzeichnis..... | vii |
| Glossar und Abkürzungen | ix |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Tabellenverzeichnis | xii |
| 1 Einleitung | 13 |
| 1.1 Grundlagen der Fallot'schen Tetralogie | 13 |
| 1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie | 13 |
| 1.1.2 Anatomie und Pathophysiologie | 13 |
| 1.1.3 Symptome..... | 15 |
| 1.1.4 Diagnose | 15 |
| 1.1.5 Therapie | 17 |
| 1.1.6 Verlauf | 20 |
| 1.2 Diagnostik nach operativer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie | 21 |
| 1.2.1 Elektrokardiogramm (EKG)..... | 21 |
| 1.2.2 Ergospirometrie | 22 |
| 1.2.3 Echokardiographie..... | 22 |
| 1.2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) | 25 |
| 1.3 Pulmonalklappenersatz bei Fallot'scher Tetralogie | 33 |
| 1.3.1 Timing | 33 |
| 1.3.2 Indikationen | 33 |
| 1.3.3 Nutzen..... | 35 |
| 1.3.4 Risiko und Komplikationen | 35 |
| 1.4 Analyse der Krümmung des Ventrikelseptums | 35 |
| 2 Material und Methoden..... | 37 |
| 2.1 Studienziel | 37 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.2 | Studienablauf..... | 37 |
| 2.3 | StudienteilnehmerInnen..... | 37 |
| 2.3.1 | <i>Einschlusskriterien</i> | 37 |
| 2.3.2 | <i>Ausschlusskriterien</i> | 38 |
| 2.4 | Untersuchungsmethoden..... | 38 |
| 2.4.1 | <i>CMR</i> | 38 |
| 2.5 | Datenakquisition, Analyse und Visualisierung | 38 |
| 2.5.1 | <i>ImageJ</i> | 39 |
| 2.5.2 | <i>Microsoft Excel</i> ®..... | 41 |
| 2.5.3 | <i>MathWorks MATLAB</i> ® | 42 |
| 2.6 | Statistische Auswertung | 44 |
| 2.6.1 | <i>Abflachungs- und Krümmungsindex</i> | 44 |
| 3 | Ergebnisse – Resultate | 46 |
| 3.1 | Deskriptive Analyse | 46 |
| 3.1.1 | <i>PatientInnendaten</i> | 46 |
| 3.1.2 | <i>Krümmungswerte, Krümmungs- und Abflachungsindex</i> | 48 |
| 3.2 | Explorative Analyse | 49 |
| 3.2.1 | <i>4D-Surface-Plots</i> | 49 |
| 3.3 | Studienergebnisse | 51 |
| 3.3.1 | <i>Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie</i> | 51 |
| 3.3.2 | <i>Regressionsanalyse</i> | 53 |
| 3.3.3 | <i>Aufstellung neuer Hypothesen</i> | 56 |
| 4 | Diskussion | 57 |
| 4.1 | Studienergebnisse | 57 |
| 4.2 | Limitationen..... | 58 |
| 4.3 | Schlussfolgerung..... | 59 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 60 |
| | Anhang – 4D-Surface-Plots – Gesund | 66 |
| | Anhang – 4D-Surface-Plots – ToF | 71 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|------------|--|
| ASD | Vorhofseptumdefekt |
| CMR | eng.: cardiac magnetic resonance |
| CW Doppler | eng.: continuous wave doppler |
| DAB | Ductus arteriosus Botalli |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ICR | Intercostalraum |
| IVS | Interventrikuläres Septum |
| LGE | Late Gadolinium Enhancement |
| LOWESS | eng.: locally weighted scatterplot smoothing |
| LV | Linker Ventrikel |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| PDA | Persistierender ductus arteriosus |
| PHT | Pressure half time |
| PM | Papillarmuskel |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RVEDV | Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| RVOT | Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt |
| RVOTO | Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion |
| SD | Standardabweichung |
| TAPSE | eng.: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion |
| TDI | eng.: Tissue Doppler Imaging |
| TOF | eng.: Tetralogy of Fallot |
| VS | Ventrikelseptum |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung eines gesunden Herzens im Vergleich zur Fallot'schen Tetralogie. Quelle: (5)..... | 14 |
| Abbildung 2: Thoraxröntgen bei Fallot'scher Tetralogie: Angehobene Herzspitze, eingezogene Herztaile und reduzierte Lungengefäßzeichnung. Quelle: (14)..... | 16 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung der Shunts zur chirurgischen Palliation der Fallot'schen Tetralogie. Quelle: (16) | 19 |
| Abbildung 4: Schematischer Vergleich zwischen dem klassischen, transventrikulären (A) und dem transatrialen Zugangsweg (B). Quelle: (18) | 20 |
| Abbildung 5: Schematische Darstellung der Anatomie und Komplikationen bei operativ-korrigierter Fallot'scher Tetralogie. Quelle: (16)..... | 21 |
| Abbildung 6: LV-2-Kammerblick bei ToF. Dient der Evaluierung der Größe und Funktion des linken Ventrikels. Quelle: (39) | 27 |
| Abbildung 7: RV-2-Kammerblick bei ToF. Quelle: (39) | 27 |
| Abbildung 8: 4-Kammerblick bei ToF. Quelle: (39) | 27 |
| Abbildung 9: Kurze Achse auf Ventrikelhöhe bei ToF. Quelle: (39)..... | 27 |
| Abbildung 10: Schräger, sagittaler Schnitt parallel zum rechts-ventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und der Pulmonalarterie bei ToF. Quelle: (39) | 28 |
| Abbildung 11: LV-3-Kammerschnitt. Quelle: (40)..... | 28 |
| Abbildung 12: Mit Gadolinium verstärkte, dreidimensionale MR-Angiographie bei ToF mit Aneurysma des Outflow-Patches. Quelle: (39) | 28 |
| Abbildung 13: Flussmessung der Pulmonalklappeninsuffizienz bei ToF. Quelle: (35) | 29 |
| Abbildung 14: Late-Gadolinium-Enhancement Imaging in der kurzen Achse. Quelle: (38)30 | |
| Abbildung 15: Analyse des zirkumferenziellen Strains bei ToF. Quelle: (38) | 32 |
| Abbildung 16: Segmented-Line-Tool in ImageJ (rot markiert). | 39 |
| Abbildung 17: Kurze Achse in einer Cine MRI Sequenz eines Gesunden | 40 |
| Abbildung 18: Koordinaten-Tabelle. | 40 |
| Abbildung 19: Kurze Achse einer Cine MRI Sequenz bei einem PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie und abgeflachter Krümmung des Ventrikelseptums (roter Pfeil) | 41 |
| Abbildung 20: Radius (R) und Krümmung (K) zwischen drei Punkten..... | 42 |
| Abbildung 21: Einteilung der Septumkrümmung in sechs Abschnitte (A ₁ -A ₆). | 42 |
| Abbildung 22: Colormap für die Farbkodierung der Krümmung als vierte Dimension..... | 43 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 23: Beispiel eines 4-dimensionalen Surface-Plots einer gesunden Vergleichsperson in vier verschiedenen Ansichten: schräg (A), von oben (B), seitlich (C), von vorne (D)..... | 44 |
| Abbildung 24: Der Einfluss des Abflachungsgrenzwertes auf den Abflachungsindex..... | 45 |
| Abbildung 25: Der Einfluss des Krümmungsgrenzwertes auf den Krümmungsindex. | 46 |
| Abbildung 26: 4D-Surface-Plot einer gesunden Probandin..... | 49 |
| Abbildung 27: 4D-Surface-Plot bei Fallot'scher Tetralogie..... | 50 |
| Abbildung 28: Boxplot – Krümmungswerte von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen..... | 51 |
| Abbildung 29: Boxplot – Abflachungsindex von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen..... | 51 |
| Abbildung 30: Boxplot – Krümmungsindex von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen..... | 51 |
| Abbildung 31: Boxplot – Vergleich der Krümmungswerte aller ProbandInnen. 1-10: gesunde ProbandInnen, 11-20: ToF-PatientInnen..... | 52 |
| Abbildung 32: Zusammenfassung der Abflachungs- und Krümmungsindices aller StudienteilnehmerInnen zur Charakterisierung der Krümmung des Ventrikelseptums. ... | 53 |
| Abbildung 33: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem auf die Körperoberfläche normalisiertem RVEDV (ml/m ² KOF). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient. | 54 |
| Abbildung 34: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem Backward Volume (ml). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient..... | 55 |
| Abbildung 35: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem Klappengradienten (mmHg). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient..... | 55 |
| Abbildung 36: Scatterplot mit Abflachungsindex und Klappengradient. Rote Line: Regressionsgerade. Blaue Linie: LOWESS-Linie. Linearer Korrelationskoeffizient: 0,79. | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Zuordnung der Achsen für den 4-dimensionalen Surface-Plot in MATLAB®. | 43 |
| Tabelle 2: Abflachungs- und Krümmungsindex. | 45 |
| Tabelle 3: Zusammenfassung der Daten aller StudienteilnehmerInnen. | 47 |
| Tabelle 4: Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RV EDV), Backward Volume und Klappengradient der Arteria pulmonalis bei ToF-PatientInnen. | 47 |
| Tabelle 5: Mittelwerte der Krümmung, sowie Abflachungs- und Krümmungsindexindex bei gesunden ProbandInnen. | 48 |
| Tabelle 6: Mittelwerte der Krümmung, sowie Abflachungs- und Krümmungsindexindex bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie. | 48 |
| Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse anhand beider Vergleichsgruppen (Gesund VS ToF). | 48 |

1 Einleitung

Die Fallot'sche Tetralogie (ToF) ist ein angeborener, zyanotischer Herzfehler der aus Pulmonalklappenobstruktion, rechtsventrikulärer Hypertrophie, Ventrikelseptumdefekt (VSD) und einer über dem Ventrikelseptumdefekt überreitenden Aortenwurzel besteht. Die Zyanose, die häufig bereits bei Neugeborenen auftritt, ist dabei stark vom Grad der Obstruktion der Pulmonalklappe abhängig. (1)

Die Therapie der Wahl ist die operative Korrektur. Die Ergebnisse dieses herzchirurgischen Eingriffs sind mit einer 30-jährigen Überlebensrate von über 90 Prozent bei einem Eingriff bei unter 12-Jährigen, sehr gut, aber dennoch etwas niedriger als in der Normalbevölkerung. Aus diesem Grund ist die lebenslange Nachbetreuung dieser PatientInnen mittels moderner diagnostischer Verfahren von besonderer Bedeutung. (2)

1.1 Grundlagen der Fallot'schen Tetralogie

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Der Fallot'schen Tetralogie liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde. Es besteht ein Zusammenhang mit genetischen Veränderungen, wie zum Beispiel Aberrationen auf Chromosom 8 oder Mikrodeletionen auf 22q11, die Fehlbildung kann jedoch auch sporadisch als Teil einer komplexen embryonalen Entwicklungsstörung auftreten. Der Anteil der PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie liegt unter den angeborenen Herzfehlern bei 8 – 10 % und ist damit der häufigste zyanotische Herzfehler. Die Fehlbildung tritt bei 1 von 1500 Geburten auf. Es besteht eine leichte Tendenz zum männlichen Geschlecht. (3)

1.1.2 Anatomie und Pathophysiologie

Die Fallot'sche Tetralogie ist eine Kombination aus vier Veränderungen des Herzens:

1. Einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflustrakts (RVOTO). Diese kann subvalvulär im Bereich des Infundibulums durch eine verdickte Muskulatur auftreten, aber auch die Pulmonalklappe selbst kann stenotisch, oder die Pulmonalarterie hypoplastisch sein. Die Folge daraus ist eine reduzierte Perfusion der Lunge. In 10 Prozent der Fälle liegt eine Pulmonalatresie vor.
2. Ventrikelseptumdefekt: eine Verbindung zwischen beiden Herzkammern.

3. Überreitende Aorta: die Aortenwurzel ist nach rechts verlagert und liegt über dem Ventrikelseptumdefekt.
4. Hypertrophierter rechter Ventrikel: die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts führt zu einer vermehrten Belastung des rechten Ventrikels und damit zu einer Hypertrophie des rechten Herzmuskels. (4)

Die Veränderungen bei Fallot-PatientInnen sind im Vergleich mit der normalen Anatomie des Herzens in Abbildung 1 dargestellt.

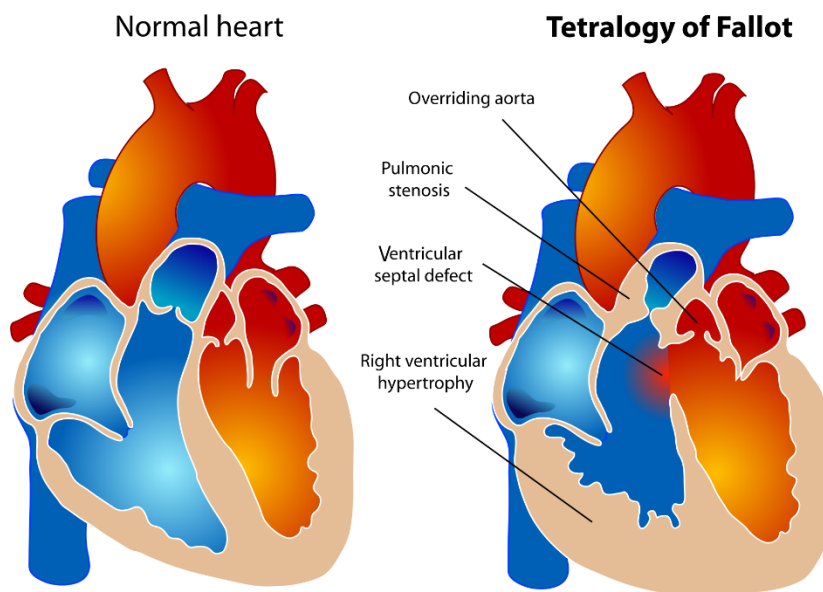


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines gesunden Herzens im Vergleich zur Fallot'schen Tetralogie. Quelle: (5)

Da der VSD oft stark ausgeprägt ist, kommt es zu einem Druckausgleich zwischen beiden Ventrikeln. Die Richtung des Flusses durch den VSD, wird maßgeblich durch das Ausmaß RVOTO bestimmt. (6) Bei stark ausgeprägter Obstruktion entsteht ein Rechts-Links-Shunt, der zu niedriger pulmonaler Perfusion und zur schweren Zyanose führt, die einer sofortigen chirurgischen Therapie bedarf. Bei den meisten PatientInnen kommt es allerdings nicht direkt nach der Geburt, sondern erst Wochen oder Monate später zur Zyanose. (7) Der Schweregrad des Krankheitsbildes lässt sich durch das Ausmaß der RVOTO in eine leichtgradige, azyanotische Form, auch „pink Fallot“ genannt, und eine hochgradige, zyanotische Form einteilen. (8) Häufig kommt es auch zum Auftreten zusätzlicher Fehlbildungen, wie einem rechtsseitigen Aortenbogen, einem Vorhofseptumdefekt (ASD),

Koronararterienanomalien, einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA), einer Pulmonalklappenagenese oder aortopulmonalen Kollateralen. (9)

1.1.3 Symptome

Die Mehrheit der Betroffenen ist nach der Geburt vorerst azyanotisch. Erst in den ersten Wochen bis Monaten treten im Zusammenhang mit körperlicher Belastung Dyspnoe und Zyanosen auf. Hypoxämische Anfälle sind mit einem besonderen Gefahrenpotential verbunden, die im Zusammenhang mit infundibulären Stenosen auftreten. Diese Anfälle sind gekennzeichnet durch plötzlich auftretende Zyanose, Dyspnoe, Synkopen und eventuell begleitende Krampfanfälle. Sie werden vermutlich durch eine plötzlich einsetzende Minderperfusion der Lunge ausgelöst. (10) Weitere Symptome können Leistungseinschränkung und eine leichte Entwicklungsverzögerung sein. Eine Herzinsuffizienz ist ein eher untypisches Zeichen der Fallot'schen Tetralogie und tritt üblicherweise bei älteren PatientInnen in Form eines Rechtsherzversagens auf. (8) In selteneren Fällen kann sie beim „pink-Fallot“ mit gering ausgeprägter RVOTO durch einen Links-rechts-Shunt vorkommen. (9)

Die Zyanose selbst kann unterschiedlich ausgeprägt sein und betrifft auch die Schleimhäute und Akren. Bei unbehandeltem, chronischem Krankheitsverlauf können Trommelschlägelfinger mit Uhrglasnägeln, Gingivahyperplasie und gestaute Netzhautvenen auftreten (11), diese werden heute aber durch die früh durchgeführte chirurgische Sanierung nur mehr selten beobachtet. (10) Eine akute, lebensbedrohliche Zyanose entsteht bei hochgradiger Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie am zweiten bis vierten Lebenstag, wenn sich der Ductus arteriosus Botalli verschließt. (12)

1.1.4 Diagnose

1.1.4.1 Auskultation

Auskultatorisch zeigt sich beim Fallot ein raues, niederfrequentes Systolikum mit punctum maximum im zweiten bis dritten Intercostalraum (ICR) links. Zusätzlich können ein singulärer zweiter Herzton und systolisches Schwirren im zweiten ICR links auftreten. (13)

1.1.4.2 EKG

Im EKG zeigt sich ein Rechtstyp durch die rechtsventrikuläre Hypertrophie. Für die Diagnose ist dies aber nur als Hinweis zu werten und wenig spezifisch. Die Untersuchung ist dennoch

nicht zu vernachlässigen, da es im Zusammenhang mit Fallot'scher Tetralogie auch zu Rhythmusstörungen kommen kann. (3)

1.1.4.3 Thoraxröntgen

Das Thoraxröntgen zeigt ebenfalls eher unspezifische Veränderungen wie die Anhebung der Herzspitze durch die Rechtsherzhypertrophie, eine eingezogene Herztaille aufgrund der Hypoplasie der Arteria pulmonalis, sowie eine reduzierte Lungengefäßzeichnung. (12) Ein rechtsseitiger Aortenbogen einer rechts absteigenden Aorta findet sich in 25 Prozent der Fälle. Das gesamte Erscheinungsbild wird auch als „boot-shaped sign“ bezeichnet. (14)

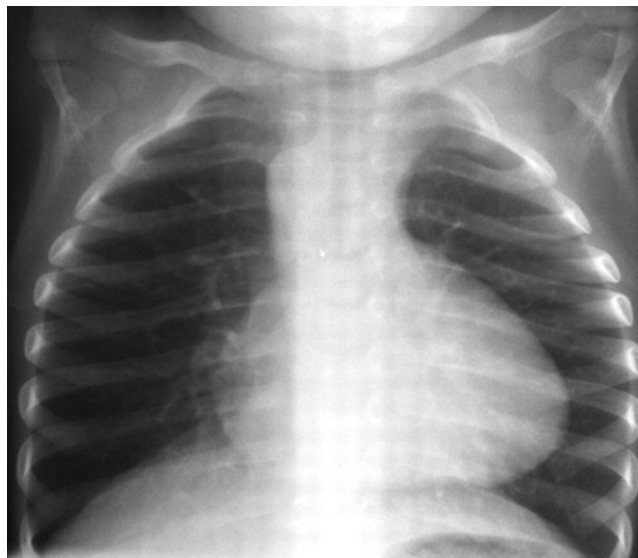


Abbildung 2: Thoraxröntgen bei Fallot'scher Tetralogie: Angehobene Herzspitze, eingezogene Herztaille und reduzierte Lungengefäßzeichnung. Quelle: (14)

1.1.4.4 Echokardiographie

Zum primären Nachweis der anatomischen Veränderungen ist die Echokardiographie das Mittel der Wahl. VSD, Pulmonalstenose, die überreitende Aorta sowie begleitende Anomalien können damit diagnostiziert und der Schweregrad bestimmt werden. (13) Die Dopplersonographie ermöglicht zusätzlich die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der Pulmonalarterie, die durch die Stenose erhöht ist. (3)

1.1.4.5 Herzkatheter

Eine Herzkatheter-Untersuchung ist nicht zwingend erforderlich. Für die operative Planung kann die angiographische Darstellung, insbesondere der Pulmonalarterie und ihrer Äste,

nützlich sein. Auf diese Weise kann der Hypoplasiegrad der Pulmonalarterie anhand des Nakata-Index bestimmt und zur Risikoabschätzung für eine geplante Operation genutzt werden. Dieser ergibt sich aus der Summe der Querschnittsflächen der linken und rechten Pulmonalarterie und wird zur Körperoberfläche normalisiert. (9) Um aortopulmonale Kollateralen auszuschließen, kann ebenfalls eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt werden. (12)

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Konservative Therapie

Bei Neugeborenen mit Ductus-abhängiger Lungenperfusion kann Prostaglandin E1 zur Offenhaltung eingesetzt werden. (12) Ein hypoxämischer Anfall kann therapiert werden mittels Hockstellung als Manöver, das von den betroffenen Kindern oft bereits selbstständig durchgeführt wird, O₂-Gabe, Sedierung, Volumengabe, Beta-Blockern und der Gabe von Noradrenalin, zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Für die Prophylaxe eines Anfalls kann ein Beta-Blocker wie beispielsweise Propranolol verwendet werden. (13) Eine antikongestive Therapie ist nur bei der selten auftretenden Herzinsuffizienzsymptomatik, indiziert. Diese kann beim „pink-Fallot“ mit gering ausgeprägter RVOTO und einem Links-rechts-Shunt auftreten. Ansonsten ist die Therapie mit Digoxin und Diuretika streng kontraindiziert, da durch Verstärkung der infundibulären Pulmonalstenose die Gefahr der Auslösung eines hypoxämischen Anfalls besteht. (9)

1.1.5.2 Interventionelle Therapie

Eine interventionelle Therapie ist nicht zwingend erforderlich. Um bis zu einer bevorstehenden Korrekturoperation allerdings etwas Zeit zu gewinnen, kann bei höhergradiger Pulmonalstenose eine Ballondilatation durchgeführt werden. Damit wird zum einen die Symptomatik verbessert, zum anderen aber auch das Pulmonalgefäß zum Wachstum angeregt. (11) Es besteht jedoch die Gefahr einer pulmonalen Hyperperfusion. Aus diesem Grund kommt das Verfahren bei Fallot-PatientInnen zunehmend weniger zum Einsatz. (9)

1.1.5.3 Chirurgische Therapie

Auf lange Sicht wird eine chirurgische Korrektur des Herzfehlers angestrebt und häufig bereits im Alter von 6 – 18 Monaten durchgeführt. Die Operationsletalität im Kindesalter

liegt unter einem Prozent, bei Korrektur im Erwachsenenalter bei neun Prozent. Die Langzeitprognose ist mit einer Überlebensrate von 90 Prozent sehr gut. (8) Indikationen zur operativen Therapie sind, unabhängig vom Alter, eine ausgeprägte, generalisierte Zyanose mit einer O₂-Sättigung unter 80% und einem Hämatokrit-Wert über 60%, sowie das Auftreten eines hypoxämischen Anfalls. (11)

1.1.5.3.1 Palliativeingriffe

Ist beispielsweise durch Koronaranomalien, multiple VSDs, hypoplastische Pulmonalgefäße oder einer Hypoplasie des RVOTOs eine primäre Korrektur nicht durchführbar, können palliative Verfahren zur Verbesserung der Lungenperfusion durchgeführt werden. Häufig zum Einsatz kommt hier ein modifizierter Blalock-Taussig-Shunt, bei dem ein Seit-zu-Seit Interponat aus Teflon® zwischen Pulmonalarterie und Arteria subclavia implantiert wird. Je nach Situation kann auch ein zentraler aorto-pulmonaler Shunt zwischen Aorta ascendens und Truncus pulmonalis angelegt werden. Der Waterson-Cooley-Shunt ist eine Anastomose zwischen der Aorta ascendens und der rechten Pulmonalarterie, der Pott-Shunt eine Anastomose zwischen Aorta ascendens und der linken Pulmonalarterie. Beide werden aufgrund der hohen Komplikationsrate heute nicht oder nur mehr selten durchgeführt. (8) (11) Die jeweiligen Shunts sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Der Nachteil der Shunt-Operationen ist, dass ein hypoplastisches Infundibulum und ein zu enger Pulmonalklappenring, im Gegensatz zu den Pulmonalarterien, nicht an Größe zunehmen kann. Die Notwendigkeit eines transanulären Patches oder extracardialen Conduits, wird damit also nicht verhindert. Die Ballondilatation der Pulmonalklappe und des stenotischen RVOTOs hat hier den Vorteil, dass die Pulmonalarterie mit samt ihren Ästen symmetrisch wächst, eine sekundäre Pulmonalatresie durch die Shuntoperation verhindert wird und keine Gefahr von Stenosen und Distorsionen der Anastomosen besteht. (8) (11) Sie ermöglicht in circa 50 % der Fälle eine Verbesserung der Lungenperfusion und hat dazu beigetragen, dass Shunt-Operationen seltener geworden sind. Nicht zu vergessen ist jedoch die Gefahr der Komplikationen dieses Eingriffs, wie zum Beispiel der Perforation oder Entstehung von Aneurysmen im Bereich des Ausflusstraktes. (3) Grundsätzlich wird das Verfahren aber als sicher und effektiv für symptomatische PatientInnen eingestuft. Ein Nachteil ist, dass die Wirkung jedoch nur von begrenzter Dauer und ein zusätzlicher palliativer Shunt-Eingriff nötig sein kann. (15) Bei der Pulmonalatresie

kann in Einzelfällen auch eine Hochfrequenzöffnung der Atresie vorgenommen werden. (12) Die Anzahl an Palliativeingriffen ohne sekundäre Korrekturoperation ist heute aber sehr gering. (8)

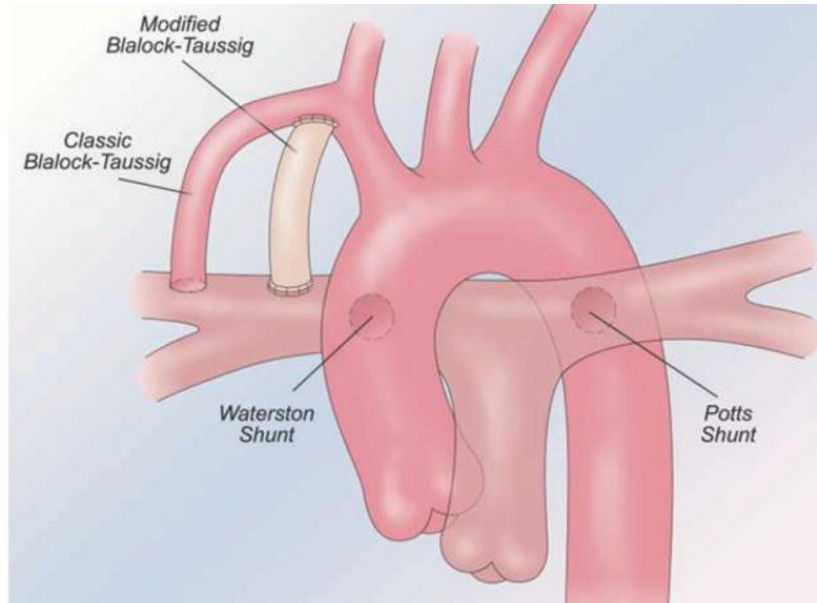


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Shunts zur chirurgischen Palliation der Fallot'schen Tetralogie. Quelle: (16)

1.1.5.3.2 Korrekturoperationen

Die operative Primärkorrektur kommt heutzutage am häufigsten zum Einsatz. Sie wird meist im Alter von 6 – 18 Monaten durchgeführt und hat eine Operationsletalität von unter einem Prozent. Das Operationsziel ist die Beseitigung der RVOTO und der Verschluss des VSDs. Ersteres geschieht mittels Pulmonalklappenvalvulotomie, der Resektion hypertrophierter infundibulärer Muskulatur oder einer Patch-Erweiterung mit einem Perikard- oder Polytetrafluorethylen-Flicken. Zweiteres mittels transatrialem oder transventrikulärem Patch-Verschluss des Scheidewanddefektes, so dass die überreitende Aorta letztlich wieder aus dem linken Ventrikel entspringt. Die beiden Zugangswege sind in Abbildung 4 dargestellt. Die Überlebensrate der operativ-korrigierten Fallot-PatientInnen liegt nach 30 Jahren bei circa 90% und nach 40 Jahren bei circa 75%. (8) (12)

In einer Arbeit von Hyungtae Kim et al wurde bei ToF-PatientInnen mit Pulmonalatresie und ductus-abhängiger Lungenperfusion, die primär mit einem Palliativeingriff behandelt wurden, eine Mortalität von 22,7% festgestellt bevor eine definitive Korrekturoperation

durchgeführt werden konnte. Bei diesen PatientInnen sollte also eine primäre, oder möglichst frühzeitige sekundäre operative Korrektur durchgeführt werden. (17)

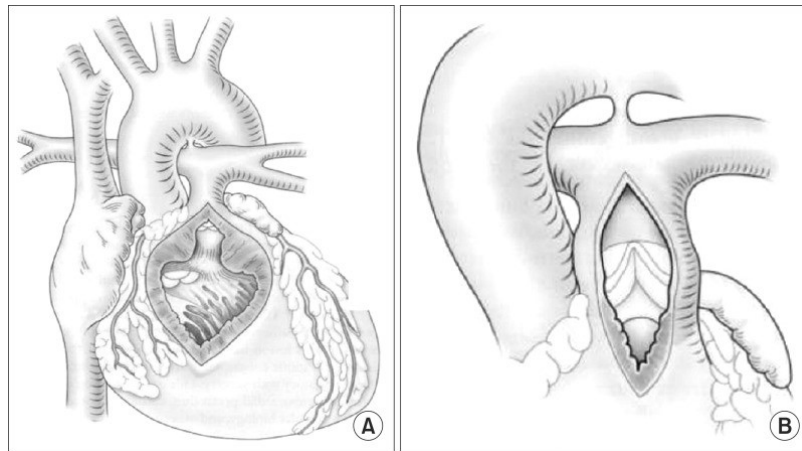


Abbildung 4: Schematischer Vergleich zwischen dem klassischen, transventrikulären (A) und dem transatrialen Zugangsweg (B). Quelle: (18)

1.1.6 Verlauf

Im Krankheitsverlauf der operativ-korrigierten Fallot'schen Tetralogie, können funktionelle Störungen der Pulmonalklappe in Form von Pulmonalklappenstenosen oder -insuffizienzen auftreten. Vor allem wenn der Klappenring mittels transanulärer Erweiterungsplastik chirurgisch erweitert wurde, kommt es zur höhergradigen Pulmonalinsuffizienz, mit konsekutiv reduzierter Belastbarkeit und durch die Myokardvernarbungen zur Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen. Die Verschlechterung der Symptomatik im Alter kann bei 10 Prozent aller PatientInnen eine medikamentöse Therapie notwendig machen. Kontrolluntersuchungen sollten für alle Fallot-PatientInnen regelmäßig durchgeführt werden. (3) Weitere Komplikationen nach der Korrekturoperation können eine erneute Obstruktion des RVOTOs, periphere Pulmonalarterienstenosen, Aneurysmen im RVOTO und erneut auftretende VSDs sein, die eine operative oder interventionelle Revision notwendig machen. (8) Zur Beurteilung postoperativer Komplikationen eignet sich die kardiale Magnetresonanztomographie. (19) Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen treten gehäuft im Zusammenhang mit erhöhten rechtsventrikulären Drücken auf und können potentiell tödlich sein. Ventrikuläre Arrhythmien sind mit 30 – 50% die häufigste Todesursache. (8) (9) Abbildung 5 zeigt die Anatomie und Komplikationen der Fallot'schen Tetralogie, zusammengefasst in einer schematischen Darstellung. Die Mortalität der operativen Korrektur ist zwar gering, die Reoperations- und -interventionsrate nach 15

Jahren ist mit 25,8 % jedoch relativ hoch. (20) Die häufigsten Langzeitkomplikationen sind eine schwere Pulmonalinsuffizienz und Versagen des Conduits. Sie sind die Hauptgründe für Reinterventionen oder -operationen im Krankheitsverlauf bei Fallot-PatientInnen. Seltener Ursachen sind ein undichter VSD-Patch und eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. (21)

Im natürlichen Verlauf beträgt die mittlere Lebenserwartung 12 Jahre, wobei 25-30% innerhalb des ersten Lebensjahres und 50% im Vorschulalter sterben. Die Hauptprobleme sind myokardiale und zerebrale Hypoxie, zerebrale Embolie und infektiöse

Endokarditis. Ein hypoxämischer Anfall, vor allem in Kombination mit Krampfanfällen, kann ebenfalls akut zum Tod führen. Herzinsuffizienz steht im natürlichen Verlauf bei Fallot-PatientInnen allerdings nicht im Vordergrund. (11)

1.2 Diagnostik nach operativer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie

Neben den Standarduntersuchungen des Herzens kommen bei operativ-korrigierten Fallot-PatientInnen auch weitere, gezielte diagnostische Methoden zum Einsatz. Die Diagnostik richtet sich hierbei vor allem nach den möglichen Komplikationen. Die Pulmonalinsuffizienz steht zwar im Vordergrund, aber auch auf weitere Komplikationen wie periphere Pulmonalarterienstenosen, Restshunts nach VSD, residuellen RVOTOs wird geachtet. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen kommen vorwiegend EKG, Ergospirometrie, Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie und eventuell auch der Herzkatheter, zum Einsatz. (8)

1.2.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Herzrhythmusstörungen sind bei Fallot-PatientInnen ein häufig auftretendes Problem und gehen im Alter mit einer zunehmenden Mortalitätsrate einher. (22) Insbesondere die Verlängerung des QRS-Komplexes auf über 180 Millisekunden kann als Hinweis auf einen späteren, plötzlichen Tod gewertet werden. In Kombination mit weiteren EKG-

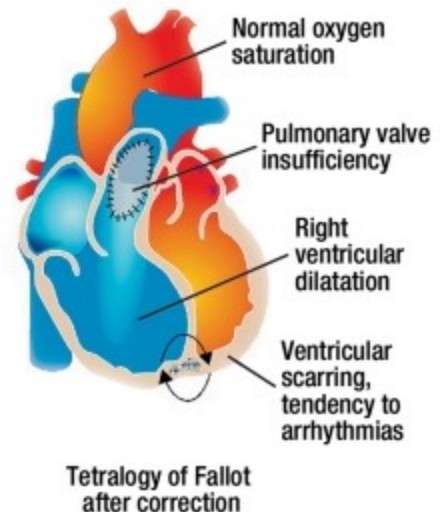


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Anatomie und Komplikationen bei operativ-korrigierter Fallot'scher Tetralogie. Quelle: (16)

Veränderungen wie einer verlängerten QT-Zeit, kann das Risiko für ventrikuläre Tachykardien abgeschätzt werden. Zwischen QRS-Verlängerungen und der Hypertrophie des rechten Ventrikels gibt es einen starken Zusammenhang. Die Pulmonalklappeninsuffizienz stellt einen prädisponierenden Faktor für ventrikuläre Arrhythmien dar. (23) Ein weiterer Risikofaktor ist die reduzierte Herzratenvariabilität, die oft gemeinsam mit dem verlängerten QRS-Komplex im höheren Alter auftritt und womöglich ein Marker für eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion ist. (24)

1.2.2 Ergospirometrie

Ein wichtiger Parameter für die Indikationsstellung eines Pulmonalklappenersatzes ist die Objektivierung der Leistungsfähigkeit anhand der Ergospirometrie. (8) Reduzierte Ausdauer und Vitalkapazität sind mit einer Pulmonalklappeninsuffizienz assoziiert. Dennoch haben Fallot-PatientInnen trotz körperlicher Schonung, eine relativ gute Ausdauerleistung. Erst eine erhöhte rechtsventrikuläre Volumbelastung und reduzierte Lungenperfusion führen zur Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die sich mittels Ergospirometrie bestimmen lässt. (25)

1.2.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie eignet sich nicht nur zur primären Diagnosestellung, sondern auch für die Verlaufskontrollen. Dazu gehört die Analyse der Anatomie und Funktion der Klappen, sowie die hämodynamische Situation mittels Dopplersonographie. (9) Die Funktion beider Ventrikel, Rechtsherzhypertrophie, Pulmonal- und Trikuspidalinsuffizienz werden quantifiziert. Weiters können die RVOTO, VSDs, überreitende Aorta, Aortenklappeninsuffizienz sowie weitere, assoziierte Anomalien untersucht werden. (8) Dennoch ist die Quantifizierung des pulmonalen Rückflusses und der rechtsventrikulären Funktion im Gegensatz zur kardialen Magnetresonanztomographie reduziert. (26)

1.2.3.1 Echokardiographische Untersuchung des rechten Ventrikels

Zur echokardiographischen Untersuchung des rechten Ventrikels gehören geometrische und nicht-geometrische Parameter. Zu ersterem gehören zwei- und dreidimensionale Messungen der rechtsventrikulären Volumina, zu zweitem gehören Messverfahren wie M-Mode, Gewebedoppler (TDI) und 2D-Strain. (11) (27)

1.2.3.1.1 Geometrische Parameter

Ein häufig eingesetzter Parameter ist die Verkürzungsfraction des RVOTs. Sie berechnet sich aus der enddiastolischen und endsystolischen Länge, gemessen in der kurzen Achse auf Höhe der Aortenklappe und wird in Prozent angegeben. Die systolische Funktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts ist eine wichtige Komponente der globalen systolischen Funktion des rechten Ventrikels bei Fallot-PatientInnen. Ein weiterer Parameter ist die fraktionelle diastolische und systolische Änderung der Fläche im 4-Kammerblick. Eine signifikante systolische rechtsventrikuläre Dysfunktion ergibt sich aus der Kombination beider Parameter, wenn die fraktionelle Flächenänderung im 4-Kammerblick unter 30% und die Verkürzungsfraction des rechtsventrikulären Ausflusstraktes in der kurzen Achse unter 25% Prozent liegt (Sensitivität 79% und Spezifität 86%). (28)

Die dreidimensionale Echokardiographie ermöglicht die genauere Analyse der Pulmonalklappenmorphologie und des pulmonalen Flusses, unterschätzt aber häufig das rechtsventrikuläre Volumen und die Ejektionsfraction (EF), besonders bei jüngeren PatientInnen und erhöhten Volumina. Aus diesem Grund bleibt die kardiale Magnetresonanztomographie der Goldstandard für die nicht-invasive Messung des rechtsventrikulären Volumens. (27)

1.2.3.1.2 Nicht-geometrische Parameter

Die TAPSE („Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“) entspricht der Distanz des Trikuspidalklappenrings von der Enddiastole bis zur Endsystole, in Richtung des Apex. Werte unter 18 mm bei Erwachsenen, beziehungsweise unter 25% des longitudinalen Durchmessers bei Kindern, signalisieren eine longitudinale, rechtsventrikuläre Dysfunktion. Dieser Parameter hat allerdings das Problem, dass bei PatientInnen mit schwerer rechtsventrikulärer Hypertrophie eine radiale Deformierung vorherrscht, die TAPSE allerdings die longitudinale Deformierung misst. Zusätzlich kommt es im Falle der schweren rechtsventrikulären Volumsbelastung zu erhöhten Werten, die eine systolische Dysfunktion maskieren könnten. (27)

Mittels Gewebedoppler (TDI) kann die Geschwindigkeit des Myokards und damit direkt die myokardiale Funktion gemessen werden. Dies ist bei der Dopplermessung aufgrund der Abhängigkeit vom Einfallswinkel nur auf Höhe des Trikuspidalklappenrings und in den basalen Segmenten des rechten Ventrikels möglich. (29) Ein Parameter der sich vom

Gewebedoppler ableiten lässt, ist die „isovolumic acceleration time“ (IVA) und ergibt sich aus der myokardialen Beschleunigung während der isovolumetrischen Kontraktion des seitlichen Trikuspidalklappenrings und ist ein Indikator für die rechtsventrikuläre Kontraktilität. Die IVA gehört gemeinsam mit der Strain-Rate zu den Parametern die weniger von der Vorlast abhängig sind. (30) (31)

Für die Quantifizierung der systolischen Funktion kommen immer häufiger Strain und Strain-Rate zum Einsatz. Diese Parameter haben den Vorteil, dass sie im Gegensatz zum Dopplerverfahren nicht vom Einfallswinkel abhängig sind. Je nach Konstellation, können die Werte unterschiedlich verändert sein. So ist beispielsweise bei schwerer Pulmonalinsuffizienz mit erhaltener systolischer rechtsventrikulärer Funktion, der longitudinale Strain an der basalen, lateralen Wand erhöht. Bei PatientInnen mit lang bestehender Pulmonalinsuffizienz ist der longitudinale Strain jedoch im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe reduziert. (32) Eine Arbeit von Scherptong et al zeigt, dass der rechtsventrikuläre longitudinale Strain ein sensitiverer Marker für die Verschlechterung der Funktion des rechten Ventrikels sein könnte, als die in der CMR gemessene RV-Ejektionsfraktion. (33)

1.2.3.2 Doppler-Sonographie für die Messung der Pulmonalklappeninsuffizienz

Die Doppler-Sonographie ermöglicht die nicht-invasive Messung der Hämodynamik des Herzens. Der Grad der Pulmonalstenose kann mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) gemessen werden. Die Zuverlässigkeit dieser Messung kann jedoch bei einer abnormalen Anatomie wie einer Tunnelstenose, bei pulmonaler Hypertension, bei einer Stenose eines Pulmonalarterienastes oder bei schwer einstellbarem Ultraschallbild, eingeschränkt sein. (27)

Die Pulmonalklappeninsuffizienz kann mit dem Farb-Doppler bestimmt werden. Eine schwere Insuffizienz ist dadurch erkennbar, dass während der ersten Hälfte der Diastole ein retrograder Fluss über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt auftritt. Der Spektral-Doppler ermöglicht die Quantifizierung der Pulmonalklappeninsuffizienz. Das Flussprofil repräsentiert den Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie. Der Schweregrad kann mit der „pressure half time“ (PHT) bestimmt werden. Dieser Parameter ist die Zeit die es benötigt, bis der halbe Druckgradient erreicht ist und wird in Millisekunden angegeben. Die Messung erfolgt mittels CW-Doppler. PHT-Werte unter 100

Millisekunden stellen einen guten und einfach zu messenden Indikator für eine hämodynamisch signifikante Pulmonalklappeninsuffizienz dar. (27) (34)

1.2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

Die CMR ist ein auf einem Magnetfeld basierendes Verfahren der radiologischen Schnittbilddiagnostik. Die Vermeidung ionisierender Strahlung, ein uneingeschränktes Sichtfeld und die Nichtinvasivität sind die Vorteile, die diese Methode für den Langzeiteinsatz bei Fallot-PatientInnen tauglich macht. (35) Sie dient zum einen zur Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, zum anderen zur Quantifizierung der Funktion beider Ventrikel. Gemessen werden unter anderem auch Volumina, Wanddicke des Myokards und der Blutfluss. (8) (36) Die Flussmessung mittels CMR ist bisher das genaueste Verfahren zur Messung der Pulmonalklappeninsuffizienz. (37) Die Komplexität der CMR stellt jedoch hohe Anforderungen an den Untersucher und erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. (35)

1.2.4.1 Ziele

Die diagnostischen Ziele der CMR bei operativ-korrigierter Fallot'scher Tetralogie sind in folgender Auflistung zusammengefasst:

1. Quantifizierung des links- und rechtsventrikulären Volumens, Schlagvolumens, der Masse und der EF.
2. Erkennung von Wandbewegungsstörungen.
3. Darstellung der Anatomie des rechtsventrikulären Ausflustrakts und der herznahen Gefäße.
4. Messung der Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz.
5. Erkennung von Narben im Myokard mittels Late Enhancement. (38)

1.2.4.2 Stärken und Limitationen

Die CMR ermöglicht einen uneingeschränkten Einblick in die Anatomie und Funktion des Herzens und der herznahen Gefäße und eignet sich hervorragend für den Einsatz bei PatientInnen, die lebenslange Kontrolluntersuchungen benötigen. Unabhängig von der Geometrie können vielseitige anatomische und funktionelle Messungen vorgenommen werden. Die Untersuchung ist auch während der Schwangerschaft möglich, dabei sollte jedoch nach Möglichkeit, auf ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verzichtet werden. Die

Methode hat allerdings auch ihre Limitationen. Dazu gehört beispielsweise, dass aufgrund der Akquisitionsdauer einer Aufnahme und der typischen Voxel-Dimensionen, kleine mobile Strukturen übersehen werden. Zu bedenken ist dabei, dass es sich bei den EKG-getriggerten Aufnahmen, die während dem Anhalten der Luft gemacht werden, nicht um Echtzeitaufnahmen handelt. Zusätzlich ist, im Gegensatz zur Echokardiographie, die CMR nicht überall verfügbar, wie beispielsweise in einem herzchirurgischen Operationsaal. Implantierte Schrittmacher und Defibrillatoren können den Einsatz der CMR überhaupt unmöglich machen. Und nicht zu Letzt gilt es zu bedenken, dass für die Akquisition und Interpretation der Sequenzen sehr viel Erfahrung erforderlich ist. Weitere limitierende Faktoren sind die Compliance der PatientInnen und das Vorliegen einer Klaustrophobie. (35)

1.2.4.3 Imaging Protocol

Zu den Grundvoraussetzungen für das Erzeugen hochwertiger Aufnahmen gehören die optimale PatientInnenenvorbereitung, -platzierung und eine suffiziente EKG-Triggerung. Weiters kann über einen peripheren venösen Zugang ein Gadolinium-basiertes Kontrastmittel verabreicht werden, um das Myokard auf Late Enhancement, also die verzögerte Kontrastmittelaufnahme, zu untersuchen. Die Kontrastmitteluntersuchung ist vor allem bei PatientInnen indiziert, bei denen zum ersten Mal eine CMR durchgeführt wird, die letzte Kontrastmitteluntersuchung mehr als drei Jahre zurückliegt und bei Verschlechterung des klinischen Status oder der ventrikulären Funktion.

Die ersten Sequenzen die aufgenommen werden dienen der Orientierung und Lokalisierung. Sie werden EKG-getriggert mittels steady-state free precession (SSFP) in der axialen, koronalen und sagittalen Ebene aufgenommen. Anschließend werden in interaktiven Echtzeit-Sequenzen die weiteren Schnittbildebeneen eingestellt. Mittels EKG-Triggerung, Anhalten der Luft und cine-SSFP-Sequenzen werden die verschiedenen Standardbildebeneen des Herzens aufgezeichnet. (38)

1.2.4.3.1 Standardbildebene für die Fallot'sche Tetralogie



Abbildung 6: LV-2-Kammerblick bei ToF. Dient der Evaluierung der Größe und Funktion des linken Ventrikels. Quelle: (39)

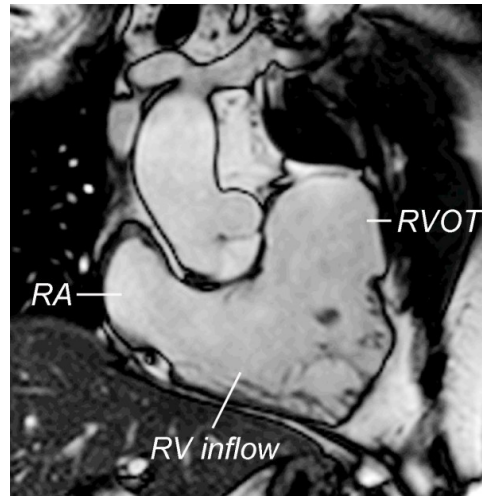


Abbildung 7: RV-2-Kammerblick bei ToF. Dient der Evaluierung der Größe und Funktion des rechten Ventrikels. Rechtes Atrium (RA), rechter Ausflusstrakt (RVOT) und Einflusstrakt (RV inflow). Quelle: (39) (38)

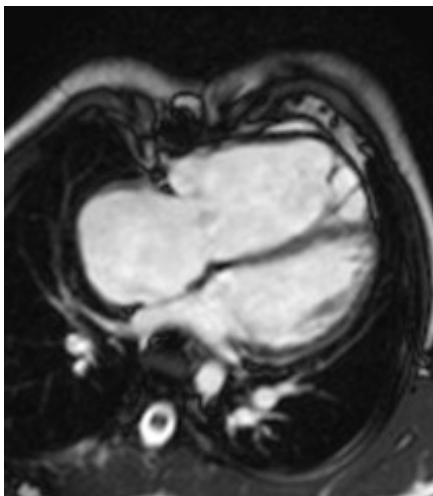


Abbildung 8: 4-Kammerblick bei ToF. Übersichtliche Darstellung der 4 Herzkammern zur Evaluierung der Größe und Funktion beider Ventrikel. Quelle: (39)



Abbildung 9: Kurze Achse auf Ventrikelhöhe bei ToF. Dieser Schnitt wird auf verschiedenen Ebenen von der Basis bis zum Apex durchgeführt, so dass die gesamte Länge beider Ventrikel abgedeckt wird. Quelle: (39)

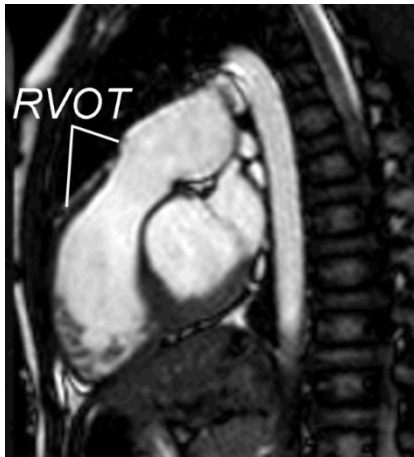


Abbildung 10: Schräger, sagittaler Schnitt parallel zum rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und der Pulmonalarterie bei ToF. Dient der Evaluierung des RVOT. Quelle: (39)

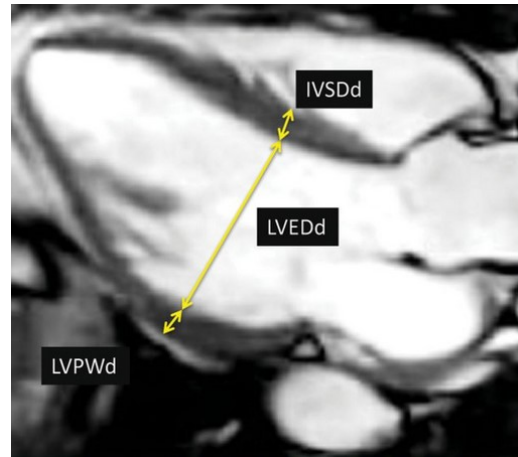


Abbildung 11: LV-3-Kammerschnitt. Dient der Messung der Größe und Funktion des linken Ventrikels. Ebenso eingezeichnet sind das Ventrikelseptum (IVSDd), die inferolaterale Wand (LVPWd) und der LV-Durchmesser (LVEDd), jeweils in der Enddiastole. Quelle: (40)₍₃₉₎

1.2.4.3.2 MR-Angiographie

Die MR-Angiographie ermöglicht bei ToF-PatientInnen die dreidimensionale Darstellung des Herzens und der herznahen Gefäße. Für die Kontrastmittelverstärkung kommt die intravenöse Gabe von Gadolinium zum Einsatz, so dass das Blut auf den Sequenzen besonders signalreich zur Darstellung kommt. Das Verfahren basiert üblicherweise auf besonders schnellen, „spoiled gradient-echo“-Sequenzen mittels FLASH Imaging. In der Nachbearbeitung entsteht ein dreidimensionales Modell wie in Abbildung 12. (38) (40)



Abbildung 12: Mit Gadolinium verstärkte, dreidimensionale MR-Angiographie bei ToF mit Aneurysma des Outflow-Patches. Quelle: (39)

1.2.4.3.3 Flussmessungen

Die Flussmessung in den großen Gefäßen mittels „velocity mapping“ ist eine der größten Stärken der CMR. Sie ermöglicht bei Fallot-PatientInnen die Evaluierung des Flusses in der Pulmonalarterie, der Aorta und der atrioventrikulären Klappen. Besonders die Bestimmung

und Graduierung der Pulmonalklappeninsuffizienz ist bei ToF von großer Bedeutung, da sie eine der häufigsten Langzeitkomplikationen darstellt. Abbildung 13 zeigt die Flussmessung über der Pulmonalarterie von der Planung bis zur Bewertung. (35) (38)

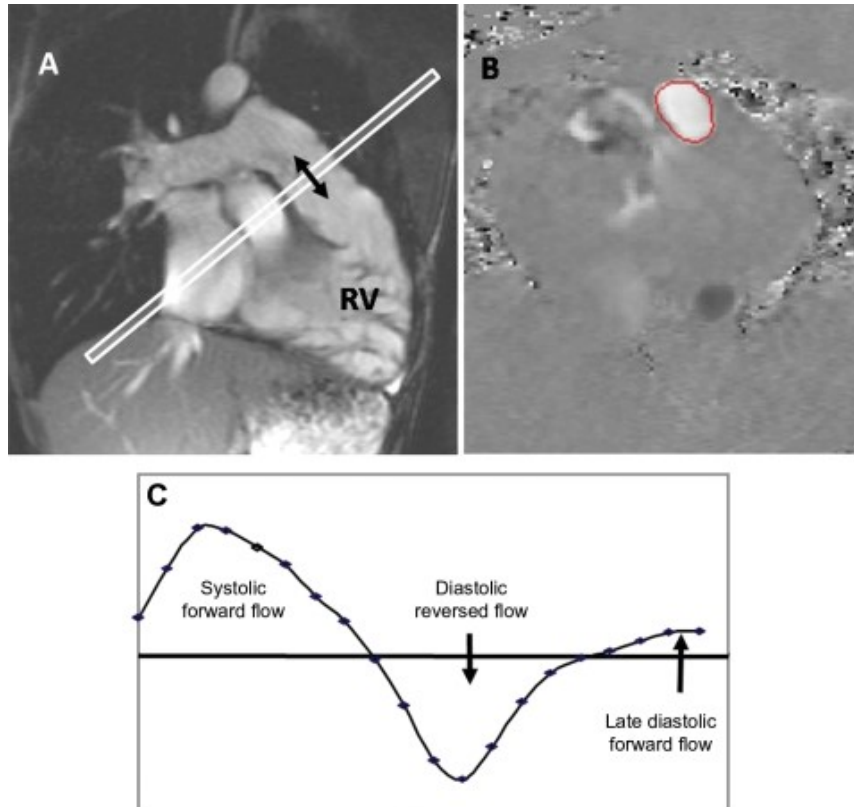


Abbildung 13: Flussmessung der Pulmonalklappeninsuffizienz bei ToF. A: Bei der Darstellung des RVOT in der Cine-Sequenz zeigt sich eine ineffektive Pulmonalklappe, ohne Obstruktion und mit dehnbaren Pulmonalarterien. B: Velocity-Mapping der Pulmonalarterie im Querschnitt. C: Auswertung mit systolischem Vorwärtsfluss, diastolischem Rückwärtsfluss und einem spätem, diastolischem Vorwärtsfluss. Quelle: (35)

1.2.4.3.4 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Late Gadolinium Enhancement in der CMR ist eine Methode zur Darstellung myokardialer Fibrosen. Sie kann für die Diagnose von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden, insbesondere wenn es um die Detektion myokardialer Narben geht. Die Untersuchungstechnik basiert auf dem Prinzip, dass das Kontrastmittel im Gewebe mit vergrößertem Extrazellularräum verzögert ein- und wieder ausgeschwemmt wird. Dies trifft besonders auf vernarbtes, fibrosiertes Gewebe zu, das sich dadurch signalverstärkt darstellt. Abbildung 14 zeigt eine Late-Enhancement Sequenz bei ToF, mit signalverstärkten

Arealen im Bereich des RVOTs und auch des interventrikulären Septums. Ersteres geht gleichzeitig mit Wandbewegungsstörungen einher und ist vermutlich auf die Korrekturoperation zurückzuführen. Zweiteres tritt häufig im Zusammenhang mit ToF auf, die klinische Relevanz ist aber unklar. (38) (41)

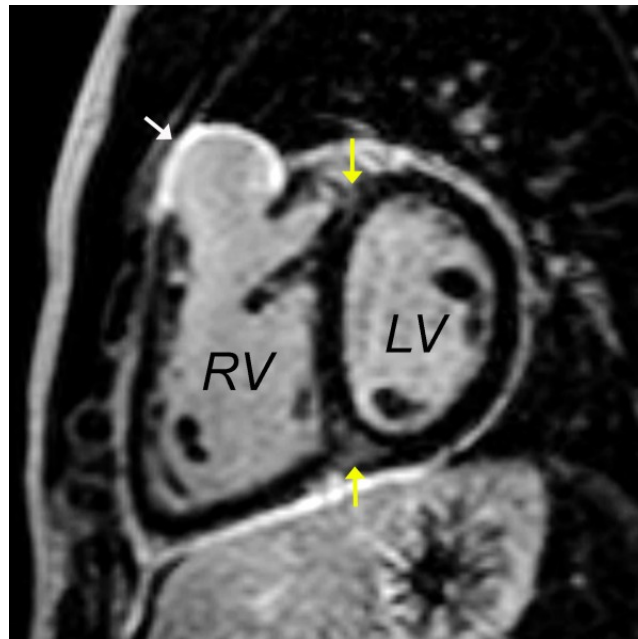


Abbildung 14: Late-Gadolinium-Enhancement Imaging in der kurzen Achse. Weißer Pfeil: besonders starke verzögerte Kontrastmittelaufnahme im RVOT. Gelbe Pfeile: mäßig verzögerte Kontrastmittelaufnahme an den Ansatzpunkten des interventrikulären Septums. Rechter Ventrikel (RV), Linker Ventrikel (LV). Quelle: (38)

1.2.4.3.5 Weitere, optionale Aufnahmen

Weitere Aufnahmen, die abhängig von der individuellen Situation der PatientInnen gemacht werden, sind:

1. Kurze Achse der Aortenwurzel und Aorta ascendens, bei Dilatation und Aneurysmen.
2. Flussmessungen der Pulmonalarterienäste, wenn eine Stenose eines Pulmonalarterienastes festgestellt wurde.
3. 3D-MR-Koronarangiographie, bei Verdacht auf Störungen der Koronararterien. (38)

1.2.4.4 Analyse und Auswertung

Die Analyse und Auswertung der aufgenommenen Sequenzen erfolgt mittels Software und Bildbearbeitung. In erster Linie kommen EKG-getriggerte Cine-SSFP-Sequenzen zum Einsatz, mit einem besonders hohen Kontrast zwischen Blut und Myokard. Dadurch wird die genaue Bestimmung der endokardialen Grenze und damit die Volumbestimmung der beiden Ventrikel möglich. Die Papillarmuskel des linken und die Trabekulierung des rechten Ventrikels werden dabei entweder zum Myokard, oder zum Bloodpool gerechnet. Jedenfalls sollte es auf einer Abteilung immer gleich gehandhabt werden. Das enddiastolische und endsystolische Volumen wird durch Summierung der einzelnen Schnitte von der Herzbasis bis zur Herzspitze bestimmt. Daraus wird das Schlagvolumen ($SV = EDV - ESV$) und die Ejektionsfraktion ($EF = SV / EDV$) berechnet. Durch die EKG-Messung kann zusätzlich der Cardiac-Output berechnet werden. Die Muskelmasse des Ventrikels ergibt sich wenn man das endokardiale vom epikardialen Volumen subtrahiert und mit der spezifischen Gravität des Myokards ($1,05 \text{ g/mm}^3$) multipliziert wird. (38) (42)

Für die Messung der ventrikulären Größe und Funktion gibt es mehrere Methoden, die sich in zwei Kategorien einteilen lassen. Die erste Kategorie baut auf der Messung nach Simpson auf, bei der jedes Schnittbild das den Ventrikel abdeckt, konturiert wird. Die zweite Kategorie stützt sich entweder auf eine Formel die auf einem geometrischen Modell basiert, oder auf die Extrapolation von wenigen Daten. Daraus ergibt sich der Vorteil, dass sich die Bearbeitungszeit stark verkürzt, was allerdings natürlich auch auf Kosten der Genauigkeit geht. Der Vorteil der Methode nach Simpson ist also die exaktere Messung. Am häufigsten verbreitet ist die Auswertung anhand der kurzen Achse. (43) (44) Eine vollständige Auswertung dauert im Schnitt circa 30 Minuten. (45)

Anhand der Flussmessung lassen sich das antegrade und retrograde Flussvolumen über der Pulmonalklappe bestimmen. Die Regurgitationsfraktion bei einer Klappeninsuffizienz berechnet man indem das retrograde Flussvolumen durch das antegrade Flussvolumen dividiert wird. Der Nettofluss sollte in der Aorta und Pulmonalarterie annähernd gleich sein. (35) (38) (46)

1.2.4.4.1 Strain-Analyse

Die Messung des myokardialen Strain und der Strain-Rate gehört zu den neueren Methoden der modernen Herzdiagnostik. Die beiden Parameter repräsentieren das

Ausmaß und die Rate der Deformierung des Herzmuskels. Sie ermöglichen die Objektivierung regionaler Wandbewegungsstörungen und können frühe Marker eines pathologischen Prozesses sein. Strain ist das dimensionslose Maß der Deformierung eines soliden Objekts, angegeben in Prozent. Die Strain-Rate ist die Veränderung des Strains über die Zeit mit der Einheit 1/s. Beide Parameter können in longitudinaler, zirkumferenzieller und radialer Richtung bestimmt werden. Die Strain-Analyse ist sowohl in der Echokardiographie als auch der CMR einsetzbar. (47) (48)

Im Falle der operativ korrigierten Fallot'schen Tetralogie können Strain und Strain-Rate dazu verwendet werden um eine reduzierte systolische Funktion regionaler Wandabschnitte des Herzmuskels zu erkennen. Zwischen dem globalen rechtsventrikulären, longitudinalen Strain und der rechtsventrikulären EF wurde bei ToF eine starke Korrelation festgestellt. (49) In Abbildung 15 ist eine Strain-Analyse bei ToF dargestellt.

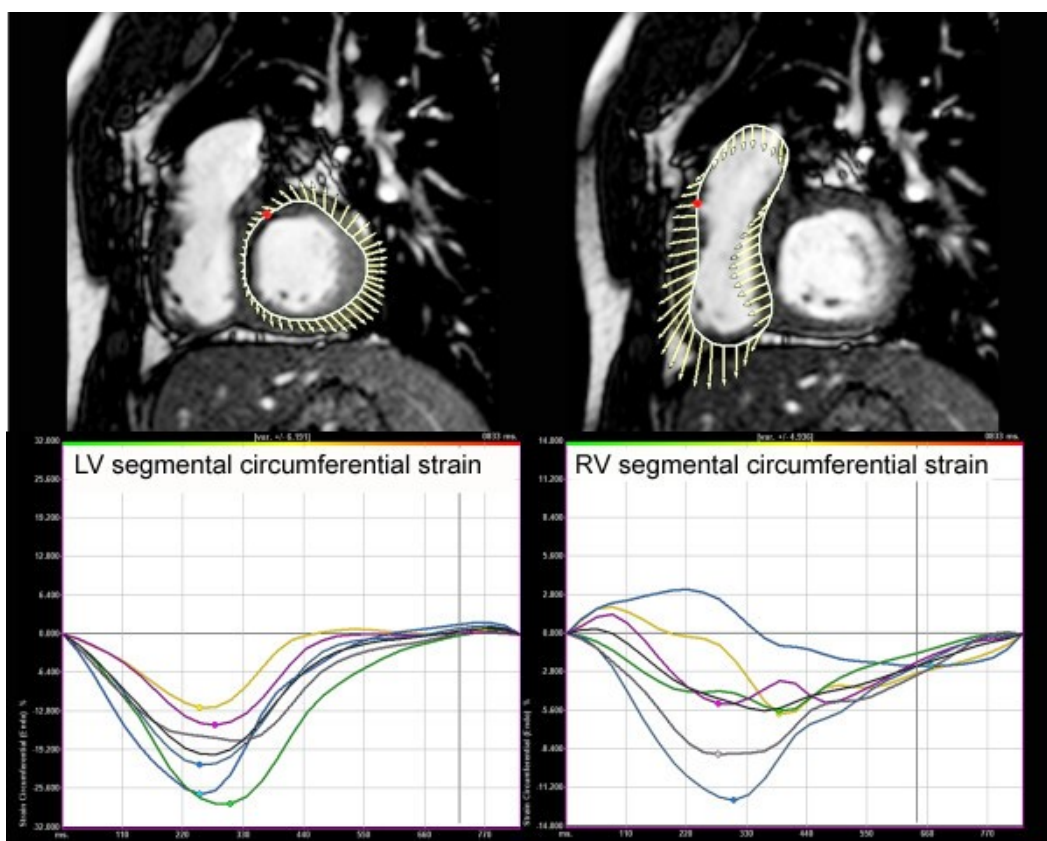


Abbildung 15: Analyse des zirkumferenziellen Strains bei ToF. Das Myokard wird in 6 Segmente unterteilt und für jedes Segment die Veränderung des Strains über die Zeit dargestellt. Es zeigt sich eine Dyssynchronie zwischen linkem und rechtem Ventrikel, sowie regionale Wandbewegungsstörungen des rechten Ventrikels. Quelle: (38)

1.3 Pulmonalklappenersatz bei Fallot'scher Tetralogie

Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod können die Folge einer operativ-korrigierten Fallot'schen Tetralogie sein. Die Pulmonalklappeninsuffizienz ist dabei das vorherrschende, hämodynamische Problem. Ein rechtzeitiger Pulmonalklappenersatz kann das Risiko dieser Komplikationen deutlich senken. (50) Die Empfehlungen für den Pulmonalklappenersatz bei Pulmonalklappeninsuffizienz richten sich nach der Analyse des Risikos und Nutzens unter Einbeziehung des individuellen Krankheitsverlaufs und der Pathophysiologie der Fallot'schen Tetralogie. (38)

1.3.1 Timing

Über lange Zeit hinweg wurde der Pulmonalklappenersatz nur bei PatientInnen mit deutlicher Symptomatik, wie beispielsweise Zeichen des Herzversagens, ventrikulären Tachykardien, stark reduzierter körperlicher Belastbarkeit und Synkope, durchgeführt. (51) Später wurde die Indikationsstellung jedoch deutlich erweitert (siehe Kapitel 1.3.2). Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich ein über einen gewissen Grad hinaus dilatierter rechter Ventrikel, nicht mehr zurückbilden und erholen kann. Hier wurde besonders das enddiastolische Volumen des rechten Ventrikels (RV-EDV) als Marker festgestellt. Laut einer Studie von Therrien et al konnte sich bei keinem der PatientInnen mit einem präoperativen RV-EDV $> 170 \text{ ml/m}^2$ der rechte Ventrikel wieder normalisieren. Anhand weiterer Studien wurde dieser Grenzwert weiter auf 150 ml/m^2 gesenkt. (52) (53) Zusätzlich wurden ein präoperatives RV endsystolisches Volumen (RV-ESV) $< 90 \text{ ml/m}^2$ und eine QRS Dauer $< 140 \text{ ms}$ als weitere unabhängige Marker festgestellt. Das Timing ist also abhängig von mehreren klinischen und diagnostischen Parametern und muss für jeden Fall individuell betrachtet werden. Es gilt das Risiko des Eingriffs gegenüber dem Nutzen abzuwiegen. Es wird jedoch weiterhin nach besser geeigneten Parametern für die Zeitpunktbestimmung des Eingriffs gesucht. (38)

1.3.2 Indikationen

Die genaue Indikation zum Pulmonalklappenersatz ist nach wie vor ein stark diskutiertes Thema. Grundsätzlich unterscheidet sich die Indikationsstellung je nach Symptomatik. Eine Voraussetzung ist jedoch eine moderate oder schwere Pulmonalklappeninsuffizienz mit

einer Regurgitationsfraktion über 25%. Die folgende umfangreiche Indikationsstellung ist eine Empfehlung aus einer Arbeit von Tal Geva (38):

1. Asymptomatische PatientInnen mit 2 oder mehr der folgenden Kriterien:

- a. Enddiastolisches Volumen $> 150 \text{ ml/m}^2$
- b. RV EF $< 47\%$
- c. LV EF $< 55\%$
- d. Großes Aneurysma des RVOT
- e. QRS Dauer $> 140 \text{ ms}$
- f. Anhaltende Tachyarrhythmie im Zusammenhang mit rechtsventrikulärer Volumsbelastung
- g. Obstruktion des RVOT mit rechtsventrikulärem, systolischem Druck $\geq 2/3$ des systemischen Drucks.
- h. Hochgradige Stenose eines Pulmonalarterienastes
- i. Moderate oder schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz
- j. Links-rechts-Shunt durch Ventrikelseptumdefekte
- k. Schwere Aortenklappeninsuffizienz
- l. Schwere Aortendilatation mit einem Durchmesser $\geq 5 \text{ cm}$

2. Symptomatische PatientInnen mit Zeichen der schweren Rechtsherzüberlastung, diagnostiziert mittels CMR oder einer alternativen bildgebenden Methode, bei denen 1 oder mehr der oben genannten Kriterien zutreffen. Symptome sind:

- a. Reduzierte körperliche Belastbarkeit, die auf das Herz zurückzuführen ist.
- b. Zeichen der Herzinsuffizienz
- c. Synkope aufgrund von Arrhythmien

3. Sonderfälle

- a. Bei PatientInnen, die bei der Korrekturoperation über 3 Jahre alt waren, sollte aufgrund des höheren Risikos ein Pulmonalklappenersatz bereits bei ≥ 1 der unter Punkt 1 genannten Kriterien in Erwägung gezogen werden. (54)
- b. Schwangerschaftskomplikationen können bei Frauen mit schwerer Pulmonalklappeninsuffizienz und rechtsventrikulärer Dysfunktion oder Dilatation gehäuft vorkommen. Auch hier sollte ein vorzeitiger Pulmonalklappenersatz bedacht werden. (38) (55)

1.3.3 Nutzen

Mehrere Studien belegen, dass die Pulmonalklappeninsuffizienz mittels Pulmonalklappenersatz relativ gut beseitigt werden kann. (56) (57) Auch die klinische Symptomatik verbessert sich nach dem Eingriff, sofern sie zuvor auch entsprechend ausgeprägt war. Ein Jahr nach dem Eingriff reduzieren sich RV-EDV und RV-ESV um 30-40 % im Vergleich zur präoperativen Voruntersuchung. Hingegen bleibt allerdings die RV-EF weitgehend unverändert. Das LV-EDV erhöht sich leichtgradig, während sich die LV-EF ebenso nicht verändert. Eine zuvor diagnostizierte Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigt eine tendenzielle Verbesserung in der Echokardiographie. Bezogen auf die postoperative Verkürzung der QRS-Dauer, dem Auftreten von Tachyarrhythmien und der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit gibt es allerdings nur sehr uneinheitliche Studienergebnisse. (38)

1.3.4 Risiko und Komplikationen

Die perioperative Mortalität beim Pulmonalklappenersatz ist sehr gering. Lauf einer Studie von Therrien et al. mit 70 erwachsenen PatientInnen zeigt sich auf lange Sicht allerdings doch eine etwas reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate von 92% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 86%. (58) Besonders zu bedenken ist, dass die neue Pulmonalklappe nicht ewig hält und unter Umständen eines Tages ersetzt werden muss. Nach 5 Jahren ist bei 81% keine Reoperation erforderlich, nach 10 Jahren bei 58%, nach 15 Jahren bei 41%. Je jünger die PatientInnen zum Zeitpunkt des Pulmonalklappenersatzes sind, desto höher ist die Reoperationswahrscheinlichkeit. (38) (59) Immer häufiger kommen interventionelle, kathetergesteuerte Verfahren zum Einsatz, die die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs zunehmend reduzieren. (38) Der Pulmonalklappenersatz bei vorbestehender ventrikulärer Tachykardie oder linksventrikulärer Dysfunktion, ist mit einem höheren Risiko postoperativer Arrhythmien assoziiert. Diese treten allerdings selten innerhalb des ersten Jahres auf nach dem Eingriff auf. (60)

1.4 Analyse der Krümmung des Ventrikelseptums

Die geometrische Analyse der linksventrikulären Form mittels globaler Parameter wie beispielsweise der Sphärizität, liefert Hinweise auf ventrikuläres „Remodelling“. (61) (62) Das Problem ist jedoch, dass diese Parameter bei regionalen Veränderungen die bei ToF

lokal am Ventrikelseptum (VS) auftauchen, limitiert sind. In einer Studie von Sciancalepore et al (63) wird eine Methode für die lokale Analyse der Krümmung des VS im Zusammenhang mit pulmonaler Hypertension vorgeschlagen. Dabei wurden CMR-Aufnahmen genutzt um die linksventrikuläre, endokardiale Oberfläche des VS zu bestimmen und das Krümmungsverhalten über den gesamten Herzzyklus zu berechnen. Es stellte sich heraus, dass die Zeitkurven der dreidimensionalen, septalen Krümmung positiv waren und sich über den gesamten Herzzyklus nur wenig veränderten. Anders ausgedrückt, das VS war konvex in Richtung des rechten Ventrikels gebogen und bewegte sich stabil. Im Vergleich dazu wurde bei PatientInnen mit pulmonaler Hypertension, eine reduzierte Krümmung, entsprechend einer Abflachung des VS festgestellt, sowie stark schwankende Veränderungen des Krümmungsverhaltens über die Zeit, beschreibbar als eine flatternde Bewegung. Bei schwerer pulmonaler Hypertension war das VS sogar in den linken Ventrikel vorgewölbt. Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass sich aus einer quantitativen Analyse der Krümmung des VS über den Herzzyklus, Informationen über ventrikuläres Remodelling gewinnen lassen. In der Arbeit wurde unter anderem ein signifikanter Zusammenhang zwischen septaler Abflachung und pulmonaler Hypertension festgestellt. (63) In einer weiteren Arbeit von Liang Zhong et al (64) wurde die regionale Krümmung der Wand des rechten Ventrikels bei ToF-PatientInnen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die ToF-PatientInnen gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe, eine höhere Krümmung des VS aufwiesen, wobei sich aber keine statistische Signifikanz nachweisen lies. Dennoch geht aus der Arbeit hervor, dass es bei ToF-PatientInnen eine Krümmungsveränderung des VS geben könnte, die womöglich die Interaktion zwischen beiden Ventrikeln widerspiegelt. (64)

2 Material und Methoden

2.1 Studienziel

Die Bestimmung des richtigen Operationszeitpunktes für den Pulmonalklappenersatz bei erwachsenen PatientInnen mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie, stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. (38) Um diese Frage zu beantworten sind Parameter nötig, die die Notwendigkeit und den Nutzen eines chirurgischen Eingriffs abschätzen können. Die genauere Analyse des Ventrikelseptums, insbesondere dessen Krümmung zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus, kann hierfür womöglich die nötigen Informationen liefern. (64) (65) (66)

Ziel dieser Arbeit ist nicht den Operationszeitpunkt zu bestimmen, sondern eine Methode für die Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie zu entwickeln, die neue diagnostische Parameter liefert, die womöglich zur Beantwortung dieser und ähnlicher Fragestellungen herangezogen werden können.

2.2 Studienablauf

Die nötigen CMR-Daten wurden nach Freigabe durch die Ethikkommission als DICOM-Dateien aus openMedocs exportiert und für die retrospektive Analyse verwendet. Zum Einsatz kamen hierbei die Open-Source Bildbearbeitungssoftware ImageJ (67) zur Datenakquisition, Microsoft Excel (68) für die Datenspeicherung und Auswertung sowie MathWorks MATLAB (69) für die Visualisierung. Die Ergebnisse wurden qualitativ und quantitativ analysiert und gesunde ProbandInnen mit PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie verglichen.

2.3 StudienteilnehmerInnen

2.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden CMR-Daten von insgesamt 20 ProbandInnen. Davon sind 10 PatientInnen mit einer in der Kindheit korrigierten Fallot'schen Tetralogie, sowie 10 gesunde Vergleichspersonen im Alter von 20 – 34 Jahren. Die Art der Operation zur Korrektur der ToF wurde außer Acht gelassen, ebenso wie alle weiteren medizinischen Maßnahmen die im Krankheitsverlauf durchgeführt wurden.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Von der MR-Untersuchung ausgeschlossen wurden schwangere Patientinnen, PatientInnen mit nicht-MR-tauglichen Herzschrittmachern oder metallischen Implantaten, metallischen Tattoos oder Permanent-Makeup.

2.4 Untersuchungsmethoden

PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie kommen in regelmäßigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen ins Krankenhaus. Eine der führenden Untersuchungsmethoden stellt hierbei die Magnetresonanztomographie des Herzens dar, die bereits seit vielen Jahren an der Klinischen Abteilung für Kinderradiologie durchgeführt wird. Allgemeine Informationen zu dieser Untersuchung befinden sich im Kapitel 1.2.4. Für diese Studie relevante zusätzliche Informationen werden im folgenden Punkt behandelt.

2.4.1 CMR

Die Datensätze die für diese Studie nötig waren, wurden mit entsprechender Genehmigung der Ethikkommission aus openMedocs exportiert und anschließend mittels ImageJ Plugin „DICOM Rewriter“ anonymisiert. Es handelt sich hierbei also um eine retrospektive Studie.

Die Anforderungen an diese Schnittbildserien waren:

1. Eine Cine-Sequenz in kurzer Achse auf Papillarmuskelebene
2. 25 Bilder je Cine-Sequenz

Zum Einsatz kam ein Magnetom Symphony mit 1,5 Tesla von der Firma Siemens. Die Kontrolluntersuchungen nahmen jeweils circa 30 – 45 Minuten in Anspruch.

2.5 Datenakquisition, Analyse und Visualisierung

Um die Form und Bewegung des Ventrikelseptums analysieren zu können, wurden die Cine MRI Sequenzen in ImageJ geladen. Die frei zugängliche Software wurde dazu verwendet, die innere Kontur des linken Ventrikels im Septumbereich einzuzeichnen und diese in Form von Koordinaten für Microsoft Excel zu exportieren und dort zu sammeln (Kapitel 2.5.1.). Das Tabellenkalkulationsprogramm diente aber nicht nur der Datenspeicherung, sondern auch der Berechnung der Krümmung der Kurvatur an den eingezeichneten Punkten (Kapitel 2.5.2.). Zur Visualisierung der gewonnenen Daten wurde MathWorks MATLAB verwendet, das eine vierdimensionale Darstellung der gewonnenen Daten ermöglichte (Kapitel 2.5.3.).

2.5.1 ImageJ

ImageJ ermöglichte das Laden der Cine MRI Sequenzen im DICOM-Format als sogenannte Image-Stacks. Dazu wurde der DICOM-Manager der „Tudor DICOM Tools“ verwendet, der als Plugin für ImageJ frei verfügbar ist und es erlaubt, die gewünschte Bildserie, in diesem Fall die kurze Achse auf Papillarmuskelhöhe, auszuwählen und als Image-Stack zu laden. Diese Bildserie kann wie ein Video abgespielt werden und umfasst mit ihren 25 Bildern eine gesamte Herzaktion. Zu jedem Zeitpunkt dieser Herzaktion, konnte die Form des Ventrikelseptums analysiert werden.

Zuvor wurden jedoch aus Datenschutzgründen die persönlichen Informationen mit dem „DICOM-Rewriter“-Plugin entfernt und durch eine projektinterne Bezeichnung ersetzt, da sie für diese Arbeit keine relevanten Informationen beinhalten.

Zur Datenakquisition wurde das „Segmented-Line-Tool“ verwendet (Abbildung 16), mit dem eine mehrteilige Linie, bestehend aus 8 Punkten, an der inneren Krümmung des linken Ventrikels eingezeichnet wurde. Zur Abgrenzung des Ventrikelseptums gegenüber der freien Wand des linken Ventrikels, wurde der Ansatz der freien Wände des rechten Ventrikels gewählt. Um dies zu veranschaulichen wurden in Abbildung 17 zwei rote Pfeile sowie eine weiße Hilfslinie eingefügt.

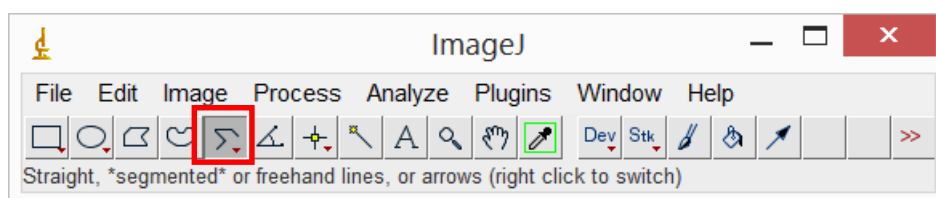


Abbildung 16: Segmented-Line-Tool in ImageJ (rot markiert).

Zusätzlich wurde die Cine-Sequenz so rotiert, dass sich der linke Ventrikel oben, der rechte Ventrikel unten und die gedachte Hilfslinie zwischen den beiden Ansatzpunkten des rechten Ventrikels annähernd in der waagrechten befindet. Die Rotation der Bilder hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Krümmungsanalyse, sondern dient nur der einheitlichen Darstellung der späteren Oberflächendiagramme.

Das Einzeichnen der Krümmung mit diesen 8 Punkten für jeden Zeitpunkt der Cine-Sequenz wiederholt, um die Form über die Zeit, anders ausgedrückt die Bewegung, analysieren zu können. Das heißt es waren 8 x 25, also 200 Punkte einzuzeichnen.

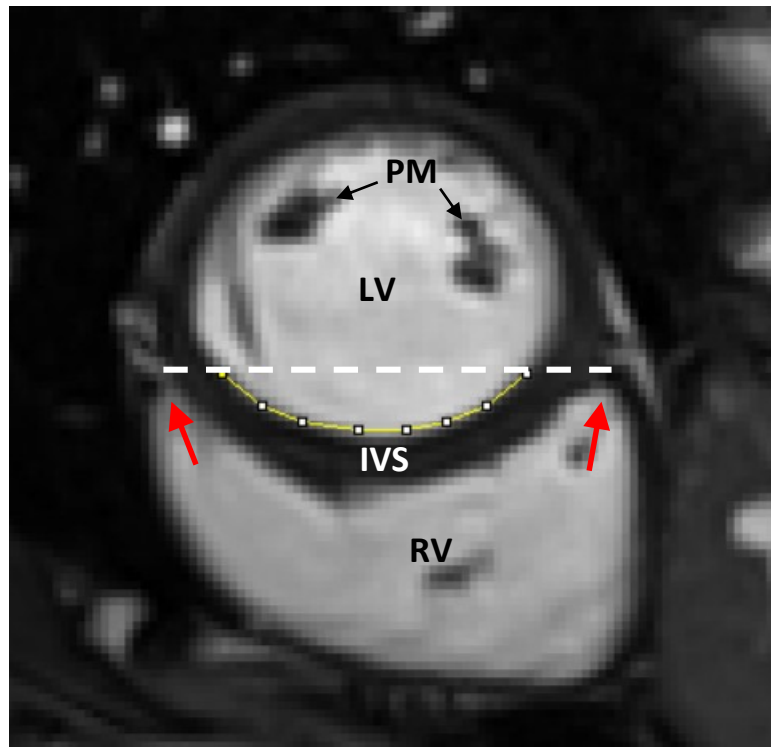


Abbildung 17: Kurze Achse in einer Cine MRI Sequenz eines Gesunden. Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV) und interventrikuläres Septum (IVS) auf Papillarmuskelhöhe (PM). Rote Pfeile: Ansatzpunkte der freien Wände des rechten Ventrikels. Weiße Linie: gedachte Hilfslinie zwischen beiden Ansatzpunkten zur Abgrenzung des IVS. Gelbe Linie: Segmented-Line mit 8 Punkten entlang der inneren Kontur des LV.

Die 8 Punkte bestehen jeweils aus X und Y Koordinaten, die in einer Tabelle angezeigt und exportiert, oder einfach in eine Excel-Tabelle kopiert werden konnten (Abbildung 18). Dieser Schritt wurde, wie oben beschrieben, für jedes Bild in der Serie wiederholt. Die 200 Punkte die pro Cine Sequenz also entstehen, dienen in dieser Studie als Grundlage zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie.

| X | Y |
|---------|---------|
| 125.781 | 145.833 |
| 118.490 | 151.302 |
| 114.844 | 158.594 |
| 113.021 | 167.708 |
| 113.021 | 175.000 |
| 114.844 | 182.292 |
| 118.490 | 187.760 |
| 123.958 | 193.229 |

Abbildung 18: Koordinaten-Tabelle.

Auf diese Art kann die Krümmung des Ventrikelseptums über einen gesamten Herzzyklus beobachtet werden. Gesunde ProbandInnen weisen üblicherweise ein in den rechten Ventrikel konvex gekrümmtes Septum auf. Bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie, bei

denen gehäuft Ventrikelseptumdyskinesien beobachtet werden, kann diese Krümmung verändert sein. Beispielsweise wird ein Teil der Krümmung abgeflacht (Abbildung 19).

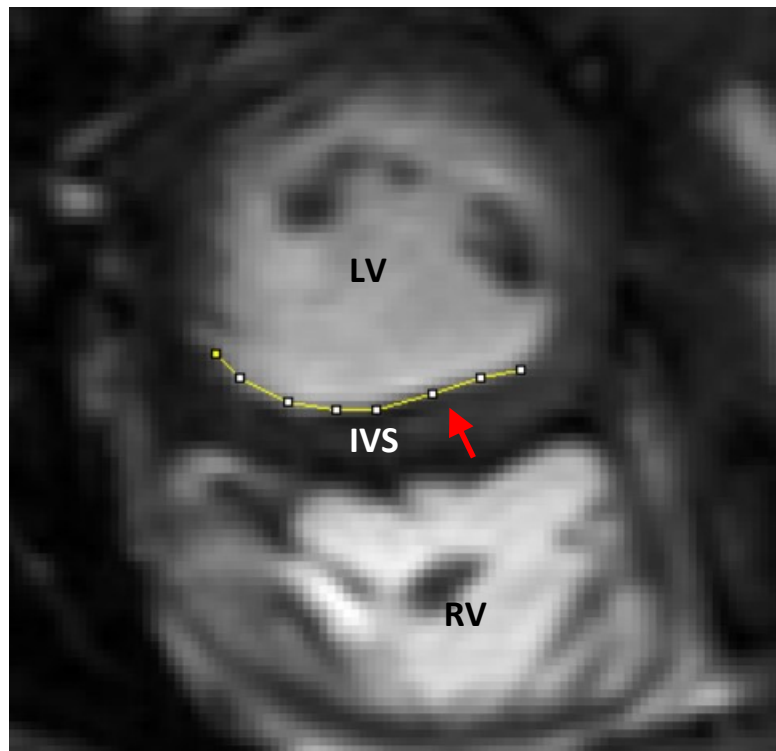


Abbildung 19: Kurze Achse einer Cine MRI Sequenz bei einem PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie und abgeflachter Krümmung des Ventrikelseptums (roter Pfeil). Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV) und interventrikuläres Septum (IVS). Gelbe Linie: Segmented-Line mit 8 Punkten entlang der inneren Kontur des linken Ventrikels.

Anzumerken ist, dass die acht Punkte der segmentierten Linie immer in annähernd gleichen Abständen voneinander gewählt werden sollten, um eine optimale Vergleichbarkeit zwischen den ProbandInnen zu gewährleisten.

2.5.2 Microsoft Excel[®]

Das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel[®] wurde zum einen für die Datenspeicherung, zum anderen für die Berechnung der Krümmung der Kurvature verwendet. Diese Berechnung basiert auf dem Prinzip, dass drei Punkte, die nicht auf einer

Geraden liegen, einen Kreis beschreiben können. Der Radius dieses Kreises lässt sich anhand des Pixel-Spacing in Millimeter (mm) berechnen und nimmt man den Kehrwert von diesem, erhält man die Krümmung zwischen diesen drei Punkten (siehe Abbildung 20). Die Krümmung wird dementsprechend mit der Einheit $\frac{1}{mm}$ angegeben.

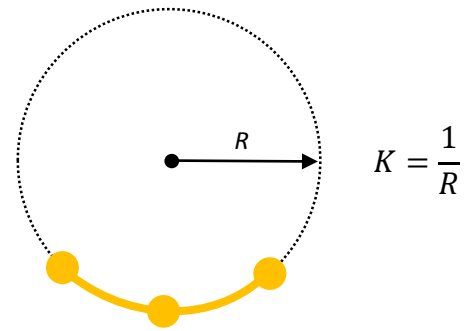


Abbildung 20: Radius (R) und Krümmung (K) zwischen drei Punkten.

Nimmt man jeweils drei zusammenhängende Punkte, die auf der segmentierten Linie liegen, kann die Septumkrümmung in sechs Abschnitte unterteilt und für jeden dieser Abschnitte separat die Krümmung berechnet werden (siehe Abbildung 21). Dieser Vorgang wird für die gesamte Cine-Sequenz durchgeführt, wodurch eine Liste an Krümmungswerten entsteht, die für die spätere Visualisierung und Krümmungsanalyse herangezogen werden kann (Kapitel 2.5.3.).

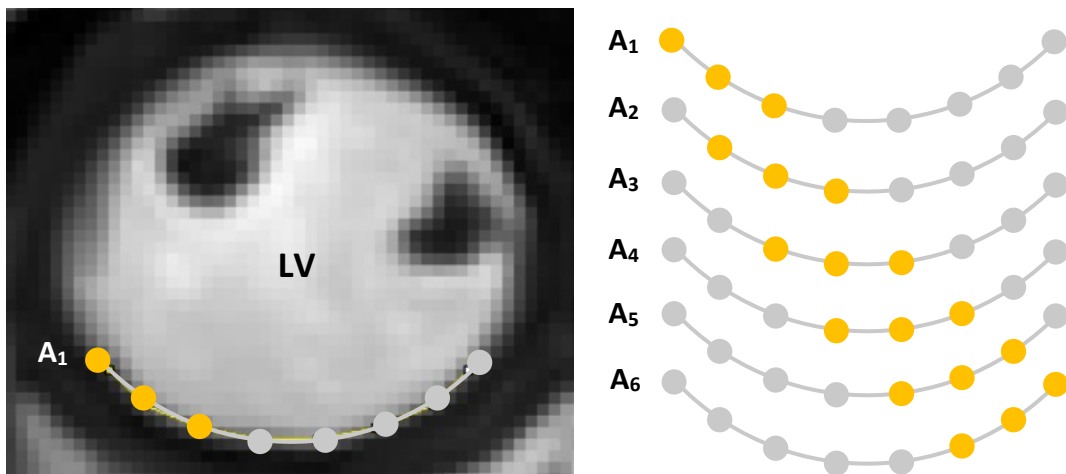


Abbildung 21: Einteilung der Septumkrümmung in sechs Abschnitte (A₁-A₆). Gelb markiert: die drei Punkte die jeweils einen Abschnitt bilden und für die Berechnung der Krümmung verwendet werden.

2.5.3 MathWorks MATLAB®

Für die Interpretation der zuvor erhobenen Daten, wurde eine visuelle Darstellung in Mathworks MATLAB® gewählt. Da neben den beiden räumlichen Achsen noch eine Zeitachse sowie die Krümmungswerte zur Verfügung standen, bot es sich an, einen vierdimensional Surface-Plot zu erstellen.

Dazu war es nötig, die Daten aus Excel[®] zu importieren und vier Matrizen einheitlicher Größe zu generieren. Dies geschah mit dem Befehl „reshape“. Anschließend wurden mit „interp“ die Matrizen kubisch interpoliert und mit „surf“ der Surface-Plot erstellt.

Die X-Achse wurde als Zeitachse und die Y- und Z-Achsen als räumliche Achsen für die Koordinaten der Krümmung gewählt. Für die vierte Dimension kann beispielsweise die Krümmung als Farbe kodiert werden, wofür eine eigene Colormap festgelegt wurde (siehe Abbildung 22). Mithilfe dieser Colormap wurden anhand eines Farbverlaufs die Krümmungswerte $< 0,014 \frac{1}{mm}$, entsprechend der 2. Perzentile der Krümmungswerte der gesunden ProbandInnen, zunehmend rot markiert und damit dem Betrachter hervorgehoben. Ebenso wurden die Krümmungswerte $> 0,14 \frac{1}{mm}$,

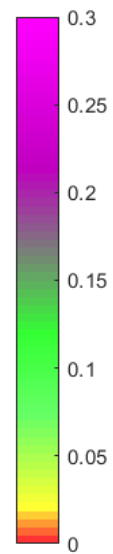


Abbildung 22: Colormap für die Farbkodierung der Krümmung als vierte Dimension.

entsprechend der 98. Perzentile der Krümmungswerte der gesunden ProbandInnen, zunehmend violett markiert. Werte die sich zwischen der 2. und 98. Perzentile befanden, wurden als Normwerte eingestuft und grün dargestellt. Eine Erklärung dazu findet sich in Kapitel 2.6.1 über den Abflachungs- und Krümmungsindex. Die Zuordnung der Achsen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

| | |
|---------------------------|----------------------------|
| X-Achse | Zeitachse |
| Y-Achse | X-Koordinaten der Krümmung |
| Z-Achse | Y-Koordinaten der Krümmung |
| Farbe (grün – rot) | Krümmung |

Tabelle 1: Zuordnung der Achsen für den 4-dimensionalen Surface-Plot in MATLAB[®].

Das Ergebnis ist eine Fläche, die das Verhalten der Krümmung über den gesamten Herzzyklus beschreibt. Diese Darstellung ermöglichte eine qualitative Analyse des Ventrikelseptums auf Papillarmuskelhöhe und wurde durch die Einbeziehung der zuvor berechneten Krümmungswerte als Farbkodierung erweitert (siehe Abbildung 23).

Da der Surface-Plot nichts anderes als die graphische Darstellung von Zahlen ist, lässt sich das Ventrikelseptum jedoch auch quantitativ beschreiben. Eine Möglichkeit stellen hier Abflachungs- und Krümmungsindex dar.

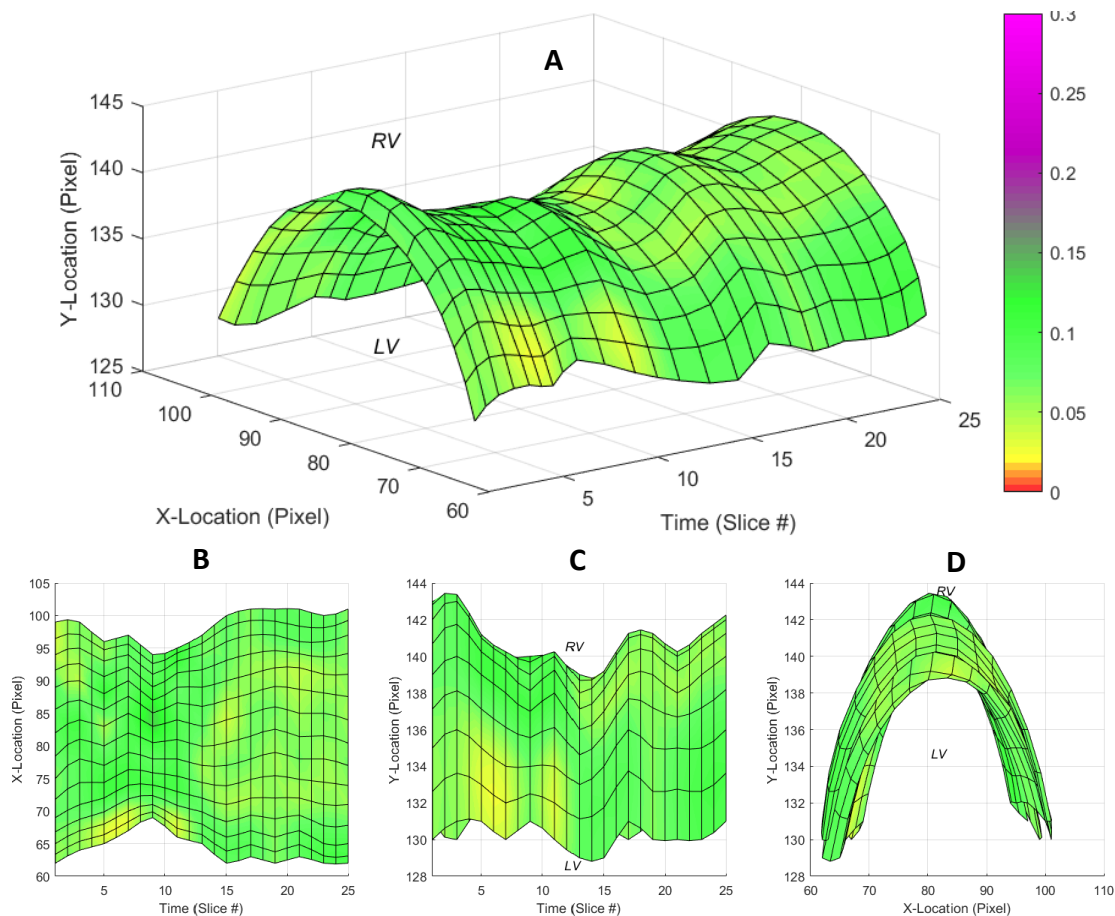


Abbildung 23: Beispiel eines 4-dimensionalen Surface-Plots einer gesunden Vergleichsperson in vier verschiedenen Ansichten: schräg (A), von oben (B), seitlich (C), von vorne (D). Keine rot oder violett markierten Areale lassen auf normale Krümmungsverhältnisse in allen Abschnitten schließen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit „R Statistics“ und dem „R-Studio“ Frontend. Die benötigten Daten wurden mit der Open-Source Software „ImageJ“ erhoben und in Microsoft Excel[®] gespeichert, sowie weitere Parameter wie die Krümmung des Ventrikelseptums berechnet (siehe Kapitel 2.5.2.).

2.6.1 Abflachungs- und Krümmungsindex

Für die statistische Auswertung wurden zusätzliche Parameter gesucht, die die Krümmung des Septums über den gesamten Zeitverlauf beschreiben. Hierfür wurde die Anzahl der

Abschnitte mit einer Krümmung $< 0,014 \frac{1}{mm}$, entsprechend der 2. Perzentile der Krümmungswerte der gesunden ProbandInnen, addiert und als Abflachungsindex bezeichnet, um die reduzierten Krümmungsabschnitte zu erfassen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Abschnitte mit einer Krümmung $> 0,14 \frac{1}{mm}$, entsprechend der 98. Perzentile der Krümmungswerte der gesunden ProbandInnen, addiert und als Krümmungsindex bezeichnet, um gleichermaßen auch die erhöhten Krümmungsabschnitte zu erfassen. Bei normalem Krümmungsverhalten wäre zu erwarten, dass Krümmungs- und Abflachungsindex gleich oder annähernd null sind. Umgekehrt ist bei höheren Werten von einer Abflachung, beziehungsweise Verstärkung der Krümmung des Ventrikelseptums auszugehen. Krümmungswerte die zwischen 2. und 98. Perzentile der gesunden ProbandInnen liegen, werden demnach als die Normwerte der Krümmung eingestuft. In Tabelle 2 sind die beiden Parameter zusammengefasst.

| | | |
|-------------------------|--|------------------------|
| Abflachungsindex | Anzahl der Krümmungswerte kleiner als die 2. Perzentile der gesunden Krümmungswerte. | $< 0,014 \frac{1}{mm}$ |
| Krümmungsindex | Anzahl der Krümmungswerte größer als die 98. Perzentile der gesunden Krümmungswerte. | $> 0,14 \frac{1}{mm}$ |

Tabelle 2: Abflachungs- und Krümmungsindex.

In Abbildung 24 ist der Einfluss des Grenzwertes auf den Abflachungsindex dargestellt und die 2. Perzentile der Krümmungswerte der gesunden ProbandInnen hervorgehoben. Gleiches wurde für den Krümmungsindex durchgeführt und in Abbildung 25 dargestellt.

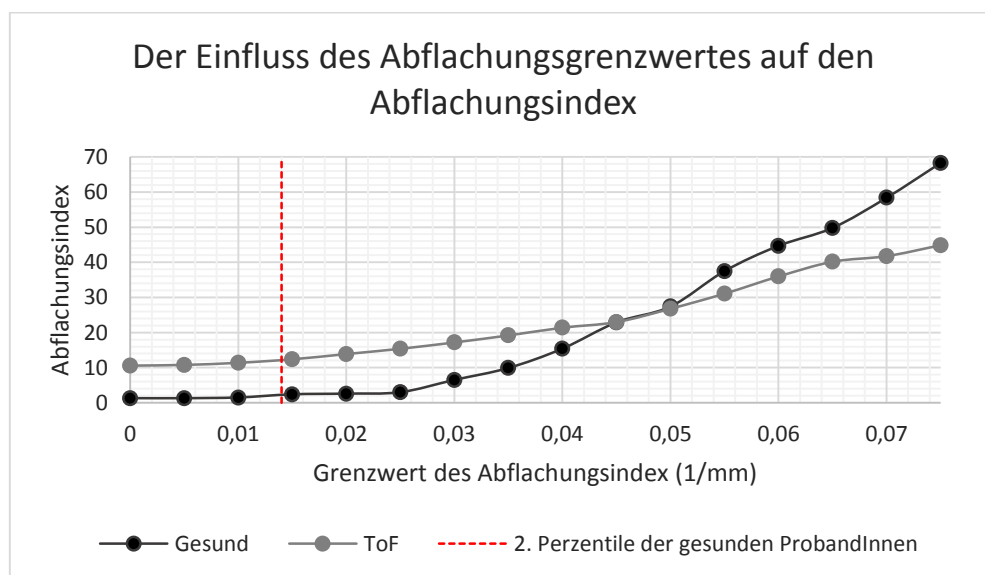


Abbildung 24: Der Einfluss des Abflachungsgrenzwertes auf den Abflachungsindex.

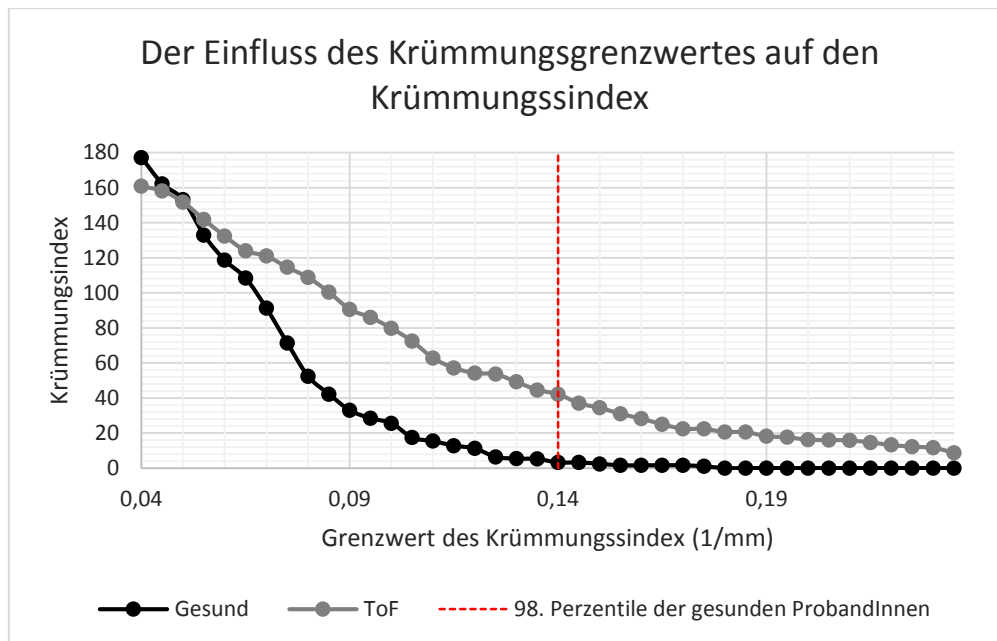


Abbildung 25: Der Einfluss des Krümmungsgrenzwertes auf den Krümmungsindex.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 PatientInnendaten

Zum Untersuchungszeitpunkt betrug das Alter der ToF-PatientInnen im Durchschnitt 18,9 Jahre ($\pm 9,3$ Jahre Standardabweichung) und der gesunden ProbandInnen 24,2 Jahre ($\pm 4,0$ Jahre Standardabweichung). Der Geschlechtsanteil bestand bei den ToF-PatientInnen aus 6 Männern und 4 Frauen, bei gesunden ProbandInnen aus 5 Männern und 5 Frauen. Das durchschnittliche Alter sowie die Geschlechtsverteilung waren für diese Pilotstudie ausreichend vergleichbar.

Bei den ToF-PatientInnen wurde zusätzlich danach gesucht, ob in den MR-Befunden bereits eine Septumdyskinesie beschrieben wurde. Für die Auswertung von Bedeutung war außerdem eine einheitliche Bildanzahl sowie das Pixel-Spacing, um die Messungen in Millimeter angeben zu können und damit vergleichbar zu machen. Alle ToF-PatientInnen wurden bereits einer Korrekturoperation unterzogen.

| Bezeichnung | Alter | Geschlecht | ToF | Septumdyskinesie | Bildanzahl | Pixel-Spacing |
|--------------|-------|------------|------|------------------|------------|---------------|
| ProbandIn_01 | 21 | F | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_02 | 20 | M | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_03 | 23 | M | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_04 | 26 | M | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_05 | 26 | M | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_06 | 23 | F | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_07 | 22 | F | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_08 | 25 | F | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_09 | 34 | M | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_10 | 22 | F | nein | - | 25 | 1,40625 |
| ProbandIn_11 | 14 | M | ja | mäßig | 25 | 1,66666 |
| ProbandIn_12 | 22 | F | ja | gering | 25 | 1,82292 |
| ProbandIn_13 | 14 | F | ja | gering | 25 | 1,71875 |
| ProbandIn_14 | 16 | M | ja | mäßig | 25 | 1,71875 |
| ProbandIn_15 | 36 | M | ja | mäßig | 25 | 1,82292 |
| ProbandIn_16 | 15 | F | ja | mäßig | 25 | 1,56250 |
| ProbandIn_17 | 2 | M | ja | deutlich | 25 | 1,45833 |
| ProbandIn_18 | 22 | M | ja | deutlich | 25 | 1,875 |
| ProbandIn_19 | 29 | M | ja | gering | 25 | 1,61458 |
| ProbandIn_20 | 19 | F | ja | mäßig | 25 | 1,61458 |

Tabelle 3: Zusammenfassung der Daten aller eingeschlossenen StudienteilnehmerInnen.

Aus den MR-Befunden der Kontrolluntersuchungen wurden zusätzliche Daten für die spätere Regressionsanalyse erhoben. Dazu gehörten das auf die Körperoberfläche normalisierte, rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV/Körperoberfläche), das Rückflussvolumen (Backward-Volume) und der Klappengradient der Arteria pulmonalis. Bei „ProbandIn_11“ konnten aufgrund von Auslöschungsartefakten diese Werte nicht erhoben werden. Deshalb konnten in die Regressionsanalyse nur 9 der 10 PatientInnen mit Fallot’scher Tetralogie einbezogen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

| Bezeichnung | RV EDV (ml/m ² KOF) | Backward Volume (ml) | Klappengradient (mmHg) |
|--------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| ProbandIn_12 | 148 | 72,96 | 13,1 |
| ProbandIn_13 | 152,25 | 31,68 | 4,8 |
| ProbandIn_14 | 180,22 | 66,79 | 4 |
| ProbandIn_15 | 85,88 | 6,3 | 4 |
| ProbandIn_16 | 93,8 | 2,71 | 26 |
| ProbandIn_17 | 120,08 | 8,7 | 1 |
| ProbandIn_18 | 135,21 | 69,65 | 7,8 |
| ProbandIn_19 | 101,42 | 10,08 | 9 |
| ProbandIn_20 | 92,24 | 1,36 | 6,7 |

Tabelle 4: Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RV EDV), Backward Volume und Klappengradient der Arteria pulmonalis bei den PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie.

3.1.2 Krümmungswerte, Krümmungs- und Abflachungsindex

Um sich einen Überblick über die Krümmung des Ventrikelseptums zu verschaffen, wurde der Mittelwert der Krümmungswerte mit Standardabweichung, sowie der Krümmungs- und der Abflachungsindex für alle StudienteilnehmerInnen berechnet (siehe Kapitel 2.6.1.). In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der gesunden ProbandInnen zusammengefasst. Im Vergleich dazu zeigt Tabelle 6 die Ergebnisse der PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie.

| Bezeichnung | Krümmung: MW \pm SD ($\frac{1}{mm}$) | Abflachungsindex | Krümmungsindex |
|--------------|--|------------------|----------------|
| ProbandIn_01 | 0,065 \pm 0,030 | 0 | 4 |
| ProbandIn_02 | 0,072 \pm 0,035 | 6 | 6 |
| ProbandIn_03 | 0,060 \pm 0,023 | 8 | 0 |
| ProbandIn_04 | 0,067 \pm 0,022 | 0 | 0 |
| ProbandIn_05 | 0,067 \pm 0,035 | 12 | 6 |
| ProbandIn_06 | 0,072 \pm 0,020 | 0 | 0 |
| ProbandIn_07 | 0,068 \pm 0,025 | 0 | 0 |
| ProbandIn_08 | 0,073 \pm 0,029 | 4 | 8 |
| ProbandIn_09 | 0,056 \pm 0,023 | 8 | 0 |
| ProbandIn_10 | 0,074 \pm 0,031 | 4 | 8 |

Tabelle 5: Mittelwerte der Krümmung, sowie Abflachungs- und Krümmungsindex bei gesunden ProbandInnen.

| Bezeichnung | Krümmung MW \pm SD ($\frac{1}{mm}$) | Abflachungsindex | Krümmungsindex |
|--------------|---|------------------|----------------|
| ProbandIn_11 | 0,051 \pm 0,030 | 30 | 4 |
| ProbandIn_12 | 0,110 \pm 0,075 | 26 | 56 |
| ProbandIn_13 | 0,119 \pm 0,068 | 16 | 72 |
| ProbandIn_14 | 0,099 \pm 0,064 | 28 | 48 |
| ProbandIn_15 | 0,122 \pm 0,069 | 26 | 98 |
| ProbandIn_16 | 0,112 \pm 0,085 | 40 | 62 |
| ProbandIn_17 | 0,052 \pm 0,033 | 16 | 4 |
| ProbandIn_18 | 0,121 \pm 0,081 | 28 | 68 |
| ProbandIn_19 | 0,068 \pm 0,041 | 20 | 8 |
| ProbandIn_20 | 0,082 \pm 0,041 | 4 | 16 |

Tabelle 6: Mittelwerte der Krümmung, sowie Abflachungs- und Krümmungsindex bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie.

Um sich einen Überblick zu verschaffen wurden diese Ergebnisse zusätzlich anhand beider Vergleichsgruppen zusammengefasst und sind in Tabelle 7 übersichtlich dargestellt.

| | Krümmung: MW \pm SD ($\frac{1}{mm}$) | Abflachungsindex | Krümmungsindex |
|----------------|--|------------------|-----------------|
| Gesund: | 0,067 \pm 0,005 | 4,2 \pm 4,3 | 3,2 \pm 3,6 |
| ToF: | 0,093 \pm 0,020 | 25,6 \pm 7,1 | 42,2 \pm 34,9 |

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse anhand beider Vergleichsgruppen.

3.2 Explorative Analyse

3.2.1 4D-Surface-Plots

Auf der Suche nach weiteren Parametern zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie, wurde die Krümmung und Bewegung des Ventrikelseptums in der kurzen Achse in Form eines vierdimensionalen Oberflächendiagramms für die 20 ProbandInnen graphisch dargestellt (Kapitel 2.5.3.). Die Gesamtergebnisse aller StudienteilnehmerInnen befinden sich im Anhang.

Zur Verdeutlichung der möglichen Unterschiede werden hier in Abbildung 26 und 27 „ProbandIn_04“, mit einem Abflachungs- und Krümmungsindex von 0 und 0, sowie „ProbandIn_18“, mit einem Abflachungs- und Krümmungsindex von 28 und 68, miteinander verglichen. Die Unterschiede in beiden Gruppen lassen sich auch bei den anderen ProbandInnen wiederfinden. Für dieses Kapitel wurden zur Veranschaulichung jedoch diese beiden, als repräsentative Beispiele beider Vergleichsgruppen, gewählt.

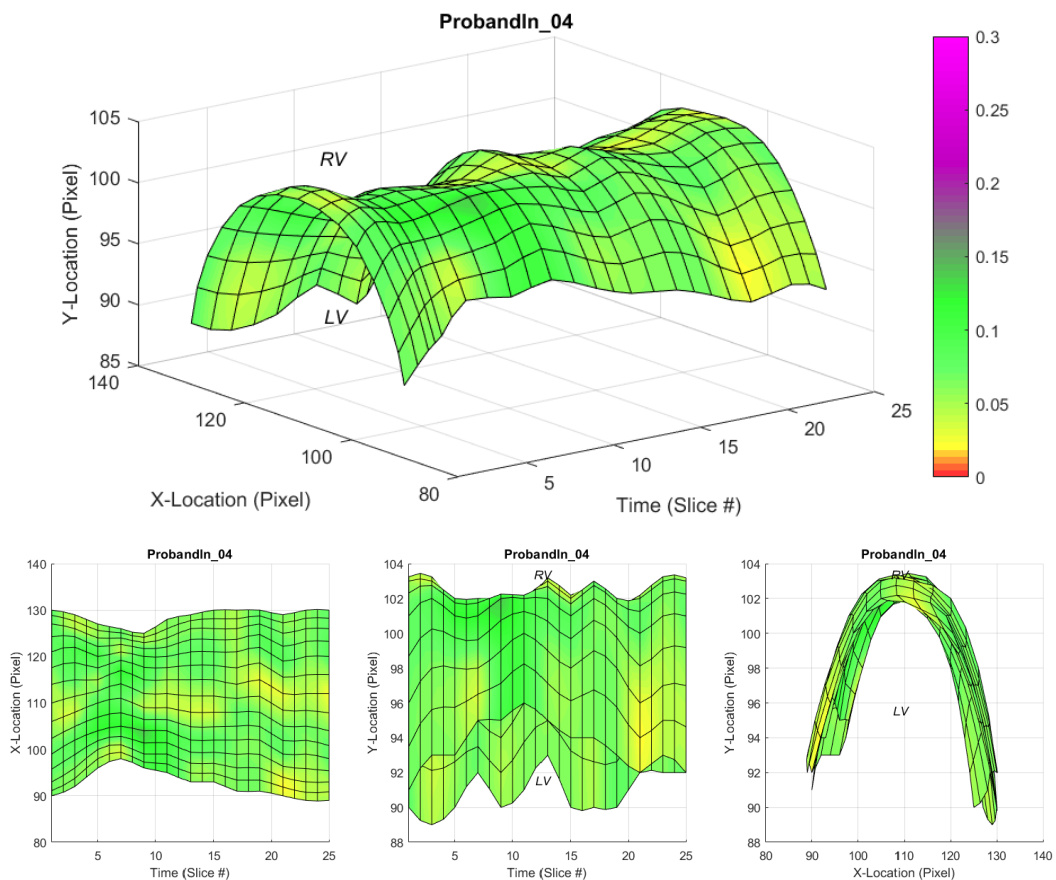


Abbildung 26: 4D-Surface-Plot einer gesunden Probandin. Rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV).

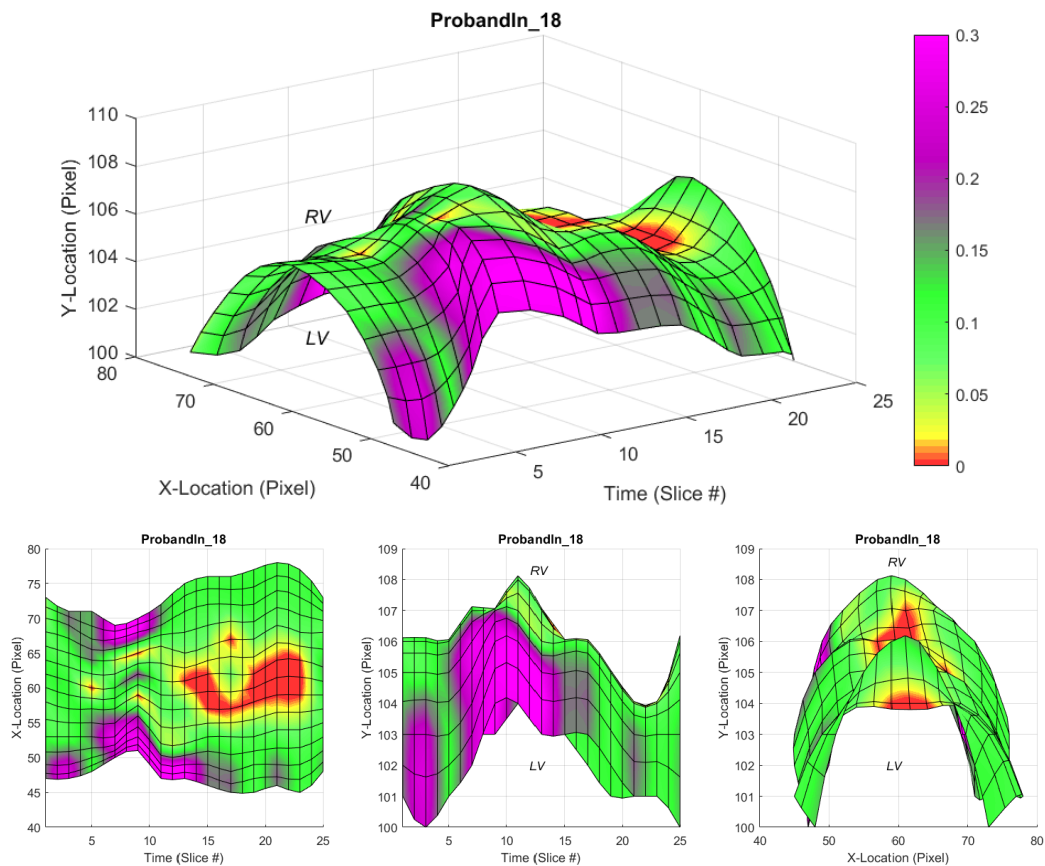


Abbildung 27: 4D-Surface-Plot bei Fallot'scher Tetralogie. Rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV).

Die roten Areale bei „ProbandIn_18“ in Abbildung 27 verdeutlichen eine abgeflachte Krümmung, die violetten Areale eine verstärkte Krümmung in den jeweiligen Bereichen des Ventrikelseptums. Es ist zu erkennen, dass sich die Krümmung allerdings im Laufe des Herzzyklus veränderte, beziehungsweise verlagerte und nicht durchgehend auf einen Bezirk begrenzt war. Im Gegensatz dazu sind bei „ProbandIn_04“ in Abbildung 26 keine roten oder violetten Areale markiert, was darauf hindeutet, dass die Krümmung in allen Arealen während des gesamten Herzzyklus weitgehend zwischen der 2. und 98. Perzentile lag. Neben den Veränderungen bei der Farbe sind zwischen beiden ProbandInnen auch Unterschiede in der Form des Oberflächendiagramms erkennbar. Das Ventrikelseptum von „ProbandIn_18“ schwang deutlicher zwischen linkem und rechtem Ventrikel hin und her, während sich das Ventrikelseptum von „ProbandIn_04“ während der Herzaktion ruhiger verhielt, was vor allem in der seitlichen Ansicht erkennbar ist. Zusätzlich wird veranschaulicht, dass das Ventrikelseptum von „ProbandIn_18“ insgesamt schnellere und unregelmäßigere Bewegungen zurücklegte, als das Ventrikelseptum von „ProbandIn_04“.

Diese Beobachtungen ermöglichten das Aufstellen weiterer Hypothesen als zusätzliches Ergebnis dieser Pilotstudie, die in Kapitel 3.3.2 genauer besprochen werden.

3.3 Studienergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie sind einerseits Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie, andererseits auch neue Hypothesen die sich aus der visuellen Analyse der 4D-Surface-Plots herleiten lassen. In den folgenden beiden Kapiteln werden diese Ergebnisse weiter untersucht und zusammengefasst.

3.3.1 Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie

Für alle StudienteilnehmerInnen wurde das Ventrikelseptum in sechs Abschnitte unterteilt und die Krümmung für jeden dieser Abschnitte über den gesamten Herzzyklus berechnet (Kapitel 2.5.2). Stellt man diese Krümmungswerte in zwei Gruppen unterteilt in einem Boxplot dar (wie in Abbildung 28), zeigen sich Unterschiede in der Verteilung der Werte zwischen den gesunden ProbandInnen und den PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie. Ebenso werden Abflachungs- und Krümmungsindex der beiden Gruppen in Abbildung 29 und 29 in Form eines Boxplots dargestellt.

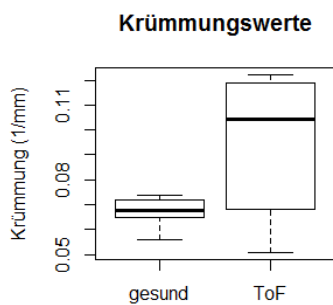


Abbildung 28: Boxplot – Krümmungswerte von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen.

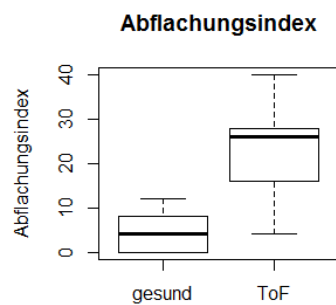


Abbildung 29: Boxplot – Abflachungsindex von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen.

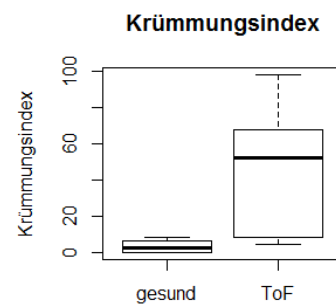


Abbildung 30: Boxplot – Krümmungsindex von gesunden ProbandInnen im Vergleich mit ToF-PatientInnen.

Bei gesunden ProbandInnen betrug der Mittelwert der Krümmung $0,067 \frac{1}{mm} (\pm 0,005 \frac{1}{mm})$, der Abflachungsindex $4,2 (\pm 4,3)$ und der Krümmungsindex $3,2 (\pm 3,6)$. Bei den PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie betrug der Mittelwert der Krümmung $0,093 \frac{1}{mm} (\pm 0,020 \frac{1}{mm})$, der Abflachungsindex $25,6 (\pm 7,1)$ und der Krümmungsindex $42,2 (\pm 34,9)$. Die Mittelwerte

waren bei den ToF-PatientInnen signifikant ($p < 0,05$) höher als in der Vergleichsgruppe (Unabhängiger T-Test: $p = 0,01675$). Ebenso war der Abflachungsindex (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,00071$) und der Krümmungsindex (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,00254$) bei ToF-PatientInnen signifikant erhöht.

Um sich ein genaueres Bild über die Werteverteilung der einzelnen ProbandInnen machen zu können, wurde in Abbildung 31 zusätzlich ein Boxplot, aufgeschlüsselt nach allen ProbandInnen, erstellt. Diese Grafik ermöglicht den Vergleich aller TeilnehmerInnen die in dieser Studie eingeschlossen wurden und setzt sich aus Minimalwert, unterem Quartil, Medianwert, oberem Quartil und Maximalwert der Krümmungswerte der jeweiligen Person zusammen.

Abbildung 32 dient dazu die Unterschiede der Abflachungs- und Krümmungsindices aller StudienteilnehmerInnen und damit die Charakteristika der Ventrikelseptumdyskinesie anhand dieser beiden Parameter zu verdeutlichen.

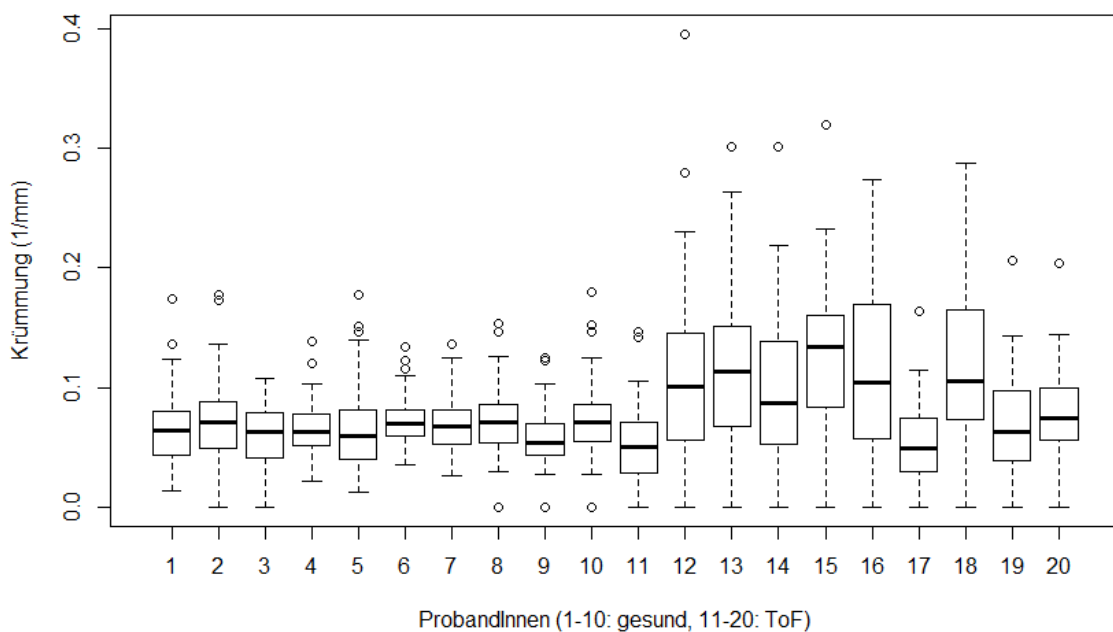


Abbildung 31: Boxplot – Vergleich der Krümmungswerte aller ProbandInnen. 1-10: gesunde ProbandInnen, 11-20: ToF-PatientInnen. Die Boxplots ergeben sich aus: Minimalwert, unterem Quartil, Medianwert, oberem Quartil und Maximalwert.

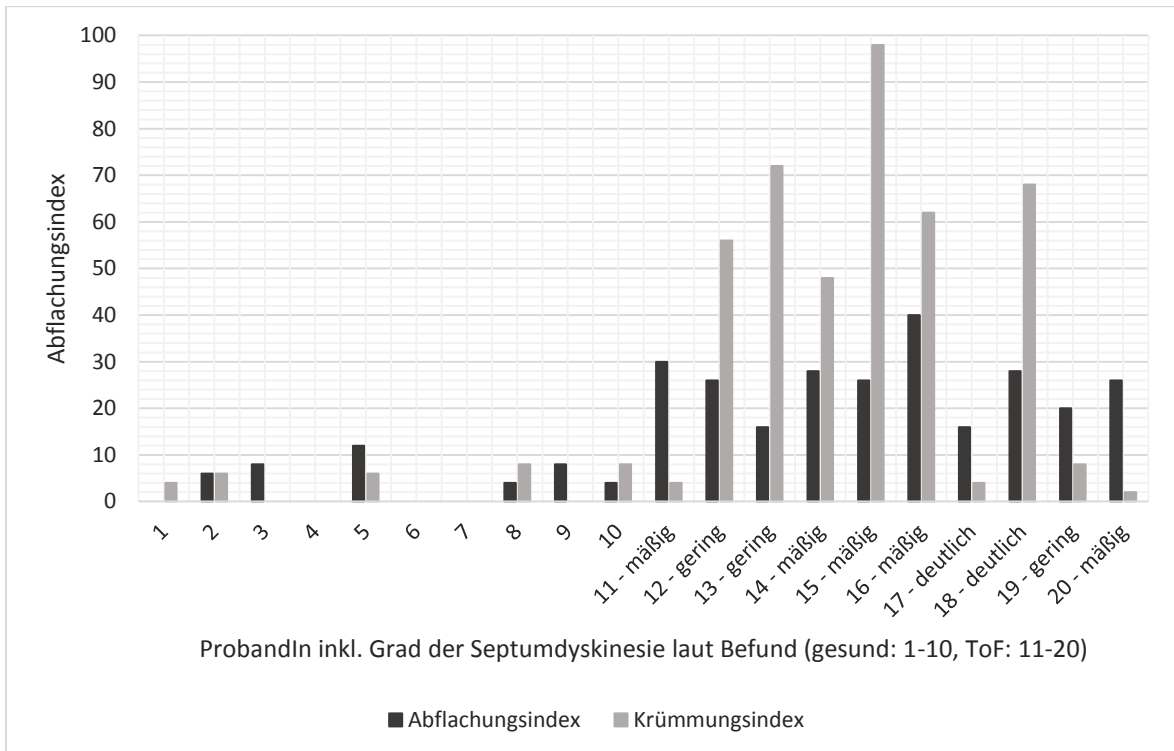


Abbildung 32: Zusammenfassung der Abflachungs- und Krümmungsindices aller StudienteilnehmerInnen zur Charakterisierung der Krümmung des Ventrikelseptums.

3.3.2 Regressionsanalyse

Bei der Regressionsanalyse wurde untersucht, ob zwischen den drei in dieser Studie berechneten Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und den drei aus den MR-Befunden erhobenen Vergleichsparametern (normalisiertes RVEDV, Backward Volume und Klappengradient der A. pulmonalis) ein linearer Zusammenhang zu finden ist. Die Daten wurden hierbei in drei Matrix-Scatterplots, gemeinsam mit ihren Korrelationskoeffizienten, in Abbildung 33-35 dargestellt. Eine starke lineare Korrelation wurde zwischen Krümmungsmittelwert und Krümmungsindex, aber auch zwischen Pulmonalklappengradient und Abflachungsindex festgestellt. Alle anderen Parameter weisen mit dieser Datenmenge zumindest keinen linearen Zusammenhang auf. Abflachungsindex und Klappengradient wurden aufgrund ihres Korrelationskoeffizienten mit 0,79 zusätzlich separat in Abbildung 36 in Form eines Scatterplots mit Regressionsgeraden und LOWESS-Line (locally weighted scatterplot smoothing) veranschaulicht.

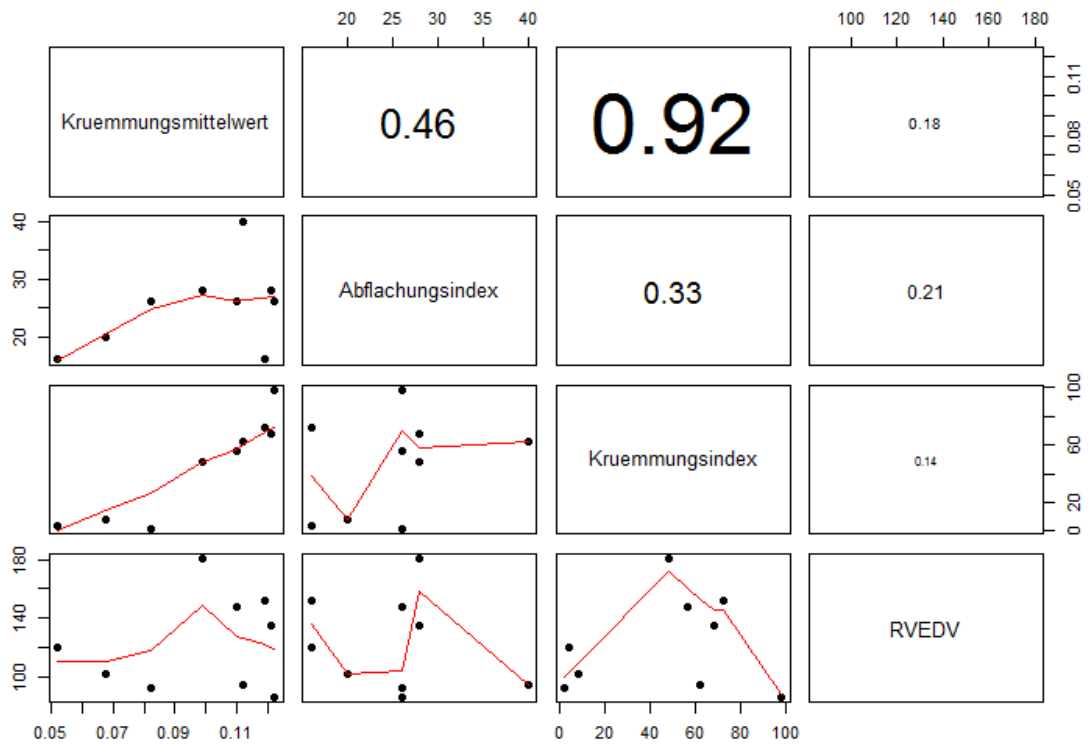


Abbildung 33: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem auf die Körperoberfläche normiertem RVEDV (ml/m²KOF). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient.

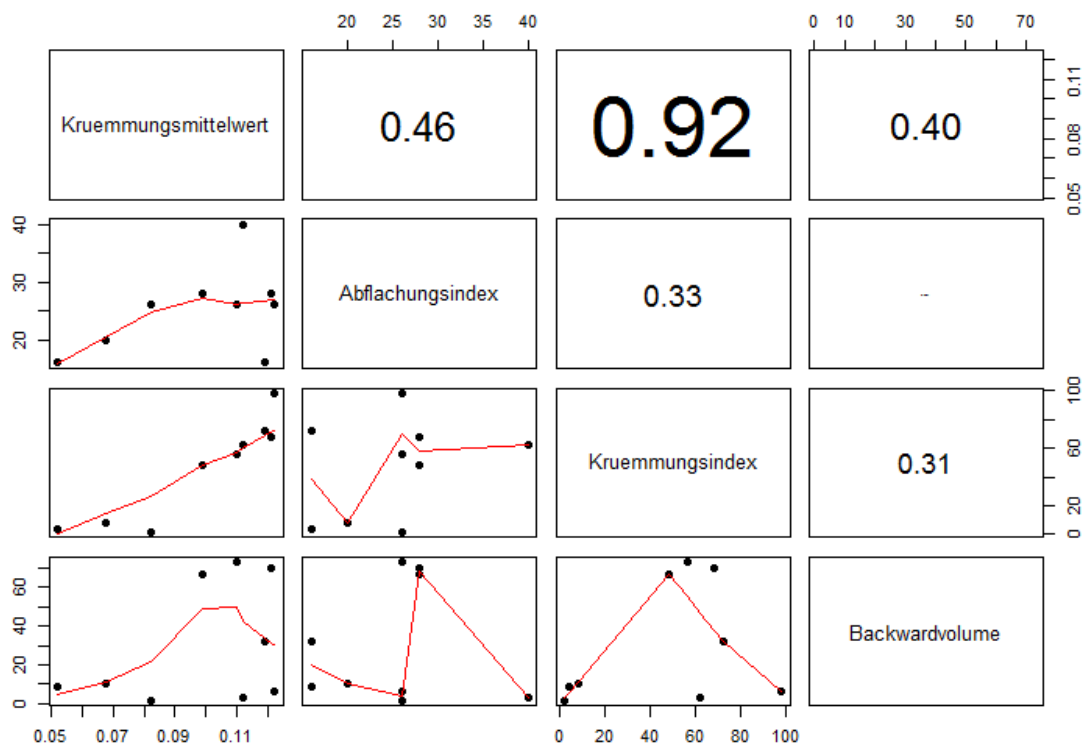


Abbildung 34: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem Backward Volume (ml). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient.

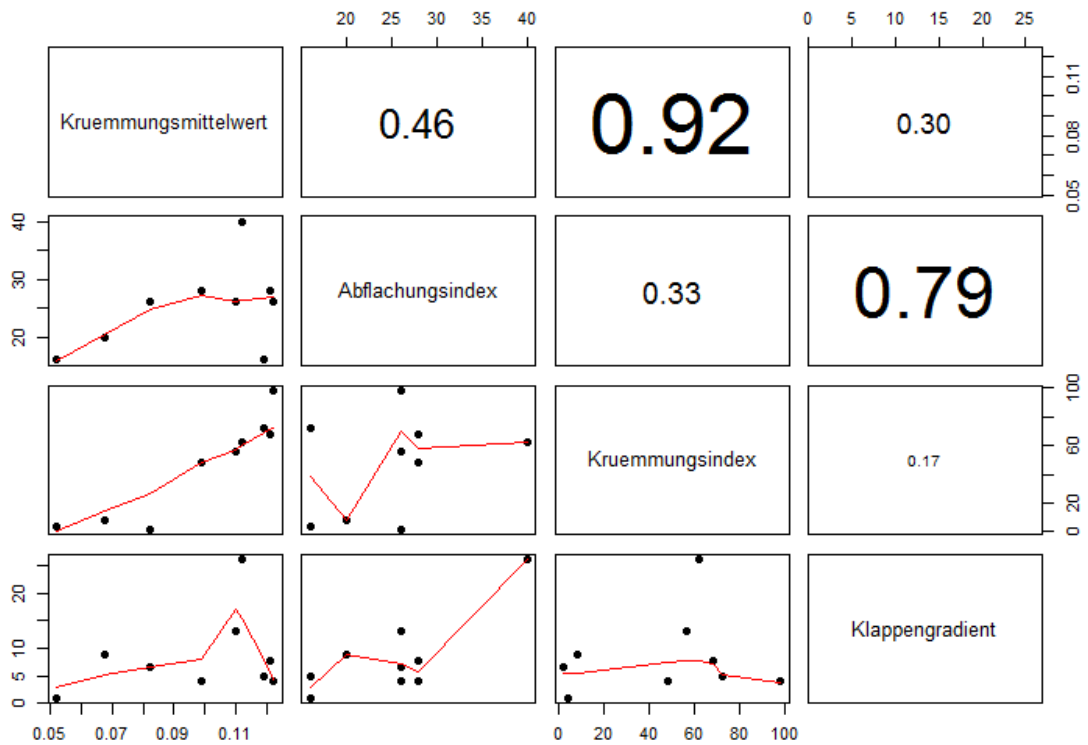


Abbildung 35: Matrix-Scatterplot der Parameter zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie (Krümmungsmittelwert, Abflachungs- und Krümmungsindex) und dem Klappengradienten (mmHg). Zusätzlich dargestellt ist der jeweilige lineare Korrelationskoeffizient.

Scatterplot Abflachungsindex und Klappengradient

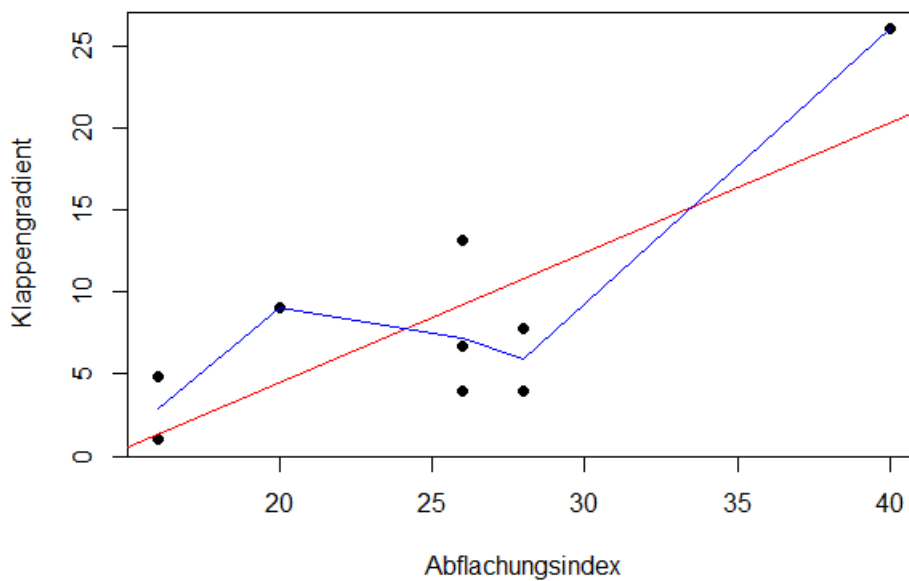


Abbildung 36: Scatterplot mit Abflachungsindex und Klappengradient. Rote Linie: Regressionsgerade. Blaue Linie: LOWESS-Linie. Linearer Korrelationskoeffizient: 0,79.

3.3.3 Aufstellung neuer Hypothesen

Die visuelle Analyse der 4D-Surface-Plots ermöglichte zusätzlich das Aufstellen neuer Hypothesen, die in folgender Auflistung zusammengefasst sind:

1. Die Gesamtkrümmung des Ventrikelseptums ist bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie nicht immer reduziert, sondern in der Mehrheit der Fälle erhöht.
2. Nicht das gesamte Ventrikelseptum weist bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie Veränderungen der Krümmung auf, sondern einzelne Abschnitte zu unterschiedlichen Zeitpunkten, entsprechend einem individuellen Krümmungsmuster.
3. Das Ventrikelseptum legt bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie einen weiteren Weg zwischen linkem und rechtem Ventrikel zurück, gleichbedeutend einem stärkeren hin- und herschwingen.
4. Das Ventrikelseptum bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie bewegt sich schneller und unregelmäßiger als bei gesunden ProbandInnen.
5. Das Ventrikelseptum bei PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie, schwingt bei einer bestimmten Subgruppe während der Systole nicht in den linken, sondern in den rechten Ventrikel, womit sich die Schwingbewegung also umkehrt.

4 Diskussion

4.1 Studienergebnisse

Das Ergebnis dieser Pilotstudie gliedert sich in zwei Teile. Der erste Teil bezieht sich auf die Mittelwerte der Krümmung, sowie den Abflachungs- und Krümmungsindex zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie. Der zweite Teil bezieht sich auf neue Hypothesen durch die Analyse der vierdimensionalen Oberflächendiagramme, die zur Erforschung weiterer Parameter und damit zur weiterführenden und noch tiefergehenden Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie herangezogen werden könnten. Hierfür wurden in dieser Studie zwei Gruppen miteinander verglichen: eine Gruppe von 10 PatientInnen mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie (ToF-Gruppe) und eine weitere Gruppe von 10 gesunden Vergleichspersonen (Vergleichsgruppe).

Bei der Analyse des Ventrikelseptums mittels kardialer Magnetresonanztomographie und der in dieser Arbeit beschriebenen Methode wurden bei der ToF-Gruppe signifikant erhöhte, mittlere Krümmungswerte festgestellt. Dieses Ergebnis entspricht nicht ganz den Erwartungen, da eher von einer Abflachung des Ventrikelseptums ausgegangen wurde. Durch Betrachtung der ebenfalls signifikant erhöhten Abflachungs- und Krümmungsindices zeigt sich jedoch, dass sich bei Fallot-PatientInnen vermehrt Areale nachweisen lassen, deren Krümmung unter der 2. oder über der 98. Perzentile der Krümmung der gesunden Vergleichsgruppe liegen. Das bedeutet, dass das Ventrikelseptum in der ToF-Gruppe sowohl verstärkt abgeflacht, als auch verstärkt gekrümmt sein kann, wobei großteils die verstärkte Krümmung überwiegt. Damit lässt sich mit dieser Methode nicht nur ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen feststellen, sondern auch die Krümmung weiter charakterisieren. Betrachtet man also den Abflachungs- und Krümmungsindex wie in Abbildung 32, lassen sich deutliche Unterschiede innerhalb der ToF-Gruppe erkennen. Anhand dieser Unterschiede kann man darauf schließen, dass diese beiden Parameter nicht nur zur Trennung beider Gruppen, sondern auch zur weiteren Klassifizierung innerhalb der ToF-Gruppe und damit zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie herangezogen werden könnten.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich die Ventrikelseptumdyskinesie bei Fallot-PatientInnen anhand der verstärkten Abflachung und Krümmung in bestimmten Abschnitten genauer beschreiben lässt.

Die lineare Regressionsanalyse zeigt einen Zusammenhang zwischen Krümmungsmittelwert und Krümmungsindex, sowie RVEDV/Körperoberfläche und dem Abflachungsindex. Ersteres war bereits zu erwarten, da der Krümmungsmittelwert in der ToF-Gruppe insgesamt erhöht ist und sich der Krümmungsindex aus den Krümmungswerten berechnet. Der zweite Zusammenhang könnte sich dadurch erklären, dass sich das Ventrikelseptum bei erhöhtem enddiastolischem Volumen vermehrt in den linken Ventrikel vorwölbt und damit abflacht, was wiederum den Abflachungsindex erhöht. Ansonsten wurden keine weiteren linearen Zusammenhänge gefunden. Daraus ergeben sich zwei Möglichkeiten: entweder liegt ein höhergradiger Zusammenhang vor, zum Beispiel in Form einer polynomischen Gleichung, oder es gibt keinen nachweisbaren Zusammenhang zwischen diesen Parameter. In jedem Fall müsste eine höhere Datenmenge vorliegen um hier zu einem aussagekräftigen Ergebnis kommen zu können.

In Abbildung 31 wird anhand der Boxplots veranschaulicht, dass es innerhalb der ToF-Gruppe ProbandInnen gibt, die ähnliche Krümmungswerte aufweisen wie die gesunde Vergleichsgruppe. Beispiele hierfür sind ProbandIn 11 und 17 im Vergleich zu den gesunden ProbandInnen 1 – 10. Betrachtet man allerdings die 4D-Surfaceplots ebendieser ToF-PatientInnen, lässt sich jedoch eine untypische Form sowie ein deutlich erhöhter Abflachungs-, aber ein vergleichsweise niedriger Krümmungsindex erkennen. Daraus lässt sich wiederum ableiten, dass die Mittelwerte der Krümmung allein, nicht auf pathologische Veränderungen des Ventrikelseptums schließen lassen und die 4D-Surface-Plots eine diagnostische Relevanz aufweisen könnten. Zusätzlich wird deutlich, dass bei diesen PatientInnen eine Abflachung des Ventrikelseptums ohne verstärkte Krümmung auftritt.

Die in Kapitel 3.3.2 aufgestellten Hypothesen sind ebenso ein Teil des Resultats dieser Pilotstudie. Die Überprüfung bedarf jedoch weiterer Studien mit einer größeren Anzahl an ProbandInnen, sowie zusätzlicher mathematischer Parameter zur weitergehenden Charakterisierung. Diese Ergebnisse können also als Grundlage für weitere Studien herangezogen werden.

4.2 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie mit 20 TeilnehmerInnen. Um eine größere Aussagekraft zu erreichen, sind mehr Daten erforderlich, vor allem wenn es darum geht die Charakteristika der ToF-PatientInnen weiter zu untersuchen.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass negative Krümmungswerte nicht berücksichtigt wurden. Diese entstehen, wenn sich das Ventrikelseptum nicht nur abflacht, sondern konvex in den linken Ventrikel vorwölbt, was zum Beispiel bei pulmonaler Hypertension vorkommen könnte. Da dieses Phänomen bei den ProbandInnen dieser Studie nicht auftrat, wurde es bei der Methode vorerst außer Acht gelassen und hat somit keinen Einfluss auf die Studienergebnisse.

Die Einteilung und Anzahl der Abschnitte des Ventrikelseptums wurde für diese Studie willkürlich gewählt. Es gibt keinen Nachweis, dass diese Methode die beste Lösung darstellt. Nichtsdestotrotz ermöglichte sie die einheitliche Beurteilung aller ProbandInnen und führte zu Vergleichbarkeit und signifikanten Unterschieden innerhalb der beiden Gruppen. Es lässt sich jedoch vermuten, dass auch eine geringere Anzahl an Abschnitten ausreichend wäre, um zum gleichen Ergebnis zu kommen. Hierfür sind wiederum weitere Studien nötig.

Der Abflachungs- und Krümmungsindex stellen eine Methode zur Darstellung abweichender Krümmungsabschnitte dar. Was hier allerdings nicht berücksichtigt wird, ist das Ausmaß dieser Abweichung. So könnte eventuell auch das Ausmaß der Abweichung von Bedeutung sein und nicht nur der Nachweis ob ein Abschnitt verändert ist. Die Relevanz dieser Informationen muss erst in weiteren Studien überprüft und untersucht werden.

4.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich folgende Parameter als signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe einstufen und zur Charakterisierung der Ventrikelseptumdyskinesie heranziehen:

1. Mittelwerte der Krümmung
2. Abflachungsindex
3. Krümmungsindex

Ebenso könnte eine Analyse der Surface-Plots Hinweise über den Krankheitsverlauf und die weitere Prognose sowie interessante Informationen für weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet liefern. Die Arbeit lässt also vermuten, dass zu diesem Thema noch viele wissenschaftliche Studien durchgeführt werden können. Ein linearer Zusammenhang zwischen einem der neu eingeführten Parameter (Abflachungsindex) und einem bereits etablierten Parameter (RVEDV/Körperoberfläche) konnte gefunden werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis.* 13. Januar 2009;4:2.
2. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, u. a. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med.* 26. August 1993;329(9):593–9.
3. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis.* 3. Auflage. Springer;
4. O'Brien P, Marshall AC. Cardiology patient page. Tetralogy of Fallot. *Circulation.* 22. Juli 2014;130(4):e26–9.
5. File: Tetralogy of Fallot.svg. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. [zitiert 28. Februar 2016]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tetralogy_of_Fallot.svg
6. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet.* 24. Oktober 2009;374(9699):1462–71.
7. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult Part III: Complex Congenital Heart Disease. *Circulation.* 3. November 2008;117(10):1340–50.
8. Herold G. *INNERE MEDIZIN 2015.* Herold, Gerd; 2014. 1000 S.
9. Reinhardt D. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* 8., vollst. bearb. Aufl. 2007. Springer; 2007. 2145 S.
10. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie.* 3. Aufl. 2009. Springer; 2009. 1094 S.
11. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. *Klinische Kinderkardiologie.* 4. Auflage. Springer;
12. Koletzko B, Harnack G-A. *Kinder- und Jugendmedizin.* 14. Aufl. Springer; 2012. 676 S.
13. Kröner C, Koletzko B. *Basiswissen Pädiatrie.* 2010. Aufl. Springer; 2009. 448 S.
14. Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham SAA. Classic Imaging Signs of Congenital Cardiovascular Abnormalities. *RadioGraphics.* 1. September 2007;27(5):1323–34.
15. Wu E-T, Wang J-K, Lee W-L, Chang C-C, Wu M-H. Balloon valvuloplasty as an initial palliation in the treatment of newborns and young infants with severely symptomatic tetralogy of Fallot. *Cardiology.* 2006;105(1):52–6.
16. Romfh A, Pluchinotta FR, Porayette P, Valente AM, Sanders SP. Congenital Heart Defects in Adults : A Field Guide for Cardiologists. *J Clin Exp Cardiol* [Internet]. 15. Juni 2012 [zitiert 4. März 2016];(Suppl 8). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842121/>

17. Kim H, Sung SC, Chang YH, Jung W, Lee HD, Park JA, u. a. Outcome of Staged Repair of Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia and a Ductus-dependent Pulmonary Circulation: Should Primary Repair Be Considered? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* Dezember 2011;44(6):392–8.
18. Karl TR. Tetralogy of Fallot: A Surgical Perspective. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* August 2012;45(4):213–24.
19. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol.* Dezember 1996;28(7):1827–35.
20. Kim H, Sung SC, Kim S-H, Chang YH, Lee HD, Park JA, u. a. Early and late outcomes of total repair of tetralogy of Fallot: risk factors for late right ventricular dilatation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Dezember 2013;17(6):956–62.
21. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, u. a. Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: Indications and outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1. August 1999;118(2):245–51.
22. Wu M-H, Lu C-W, Chen H-C, Chiu S-N, Kao F-Y, Huang S-K. Arrhythmic burdens in patients with tetralogy of Fallot: a national database study. *Heart Rhythm.* März 2015;12(3):604–9.
23. Bassareo PP, Mercuro G. QRS Complex Enlargement as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients Affected by Surgically Treated Tetralogy of Fallot: A Comprehensive Literature Review and Historical Overview. *ISRN Cardiol [Internet].* 20. Februar 2013 [zitiert 4. März 2016];2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590565/>
24. McLeod K, Hillis W, Houston A, Wilson N, Trainer A, Neilson J, u. a. Reduced heart rate variability following repair of tetralogy of Fallot. *Heart.* Juni 1999;81(6):656–60.
25. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of fallot. *J Am Coll Cardiol.* 1. Februar 1991;17(2):461–6.
26. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E. Quantifying Pulmonary Regurgitation and Right Ventricular Function in Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Comparative Analysis of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1. September 2012;5(5):637–43.
27. Carminati M, Pluchinotta FR, Piazza L, Micheletti A, Negura D, Chessa M, u. a. Echocardiographic Assessment after Surgical Repair of Tetralogy of Fallot. *Front Pediatr [Internet].* 2. Februar 2015 [zitiert 5. März 2016];3. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313781/>

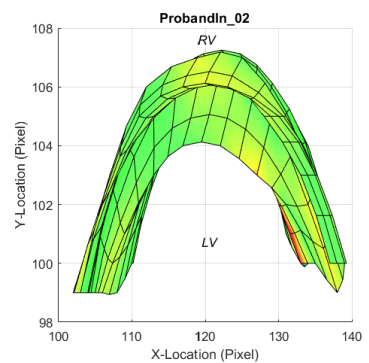
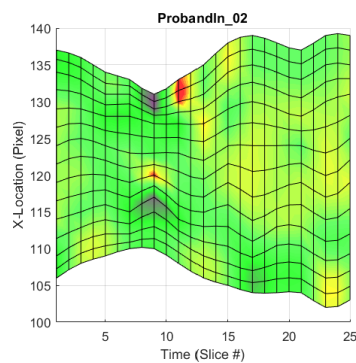
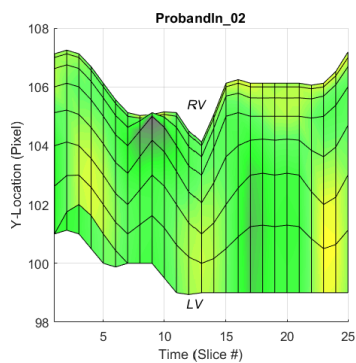
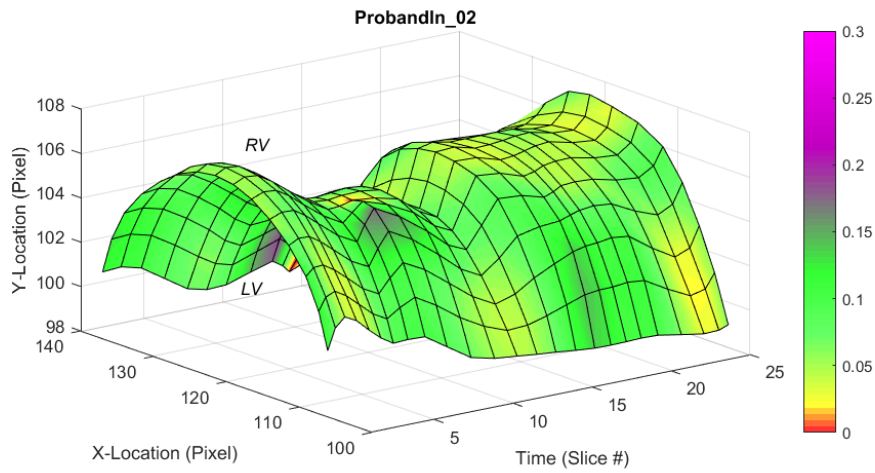
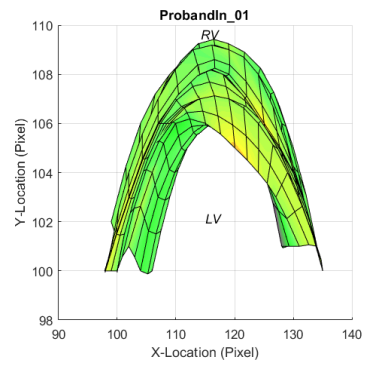
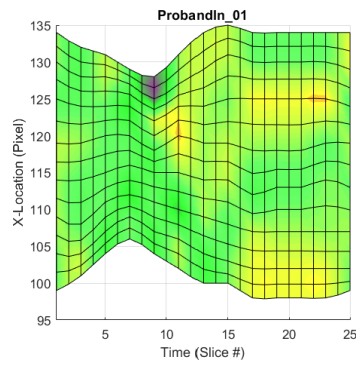
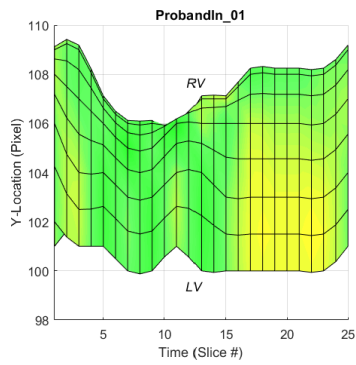
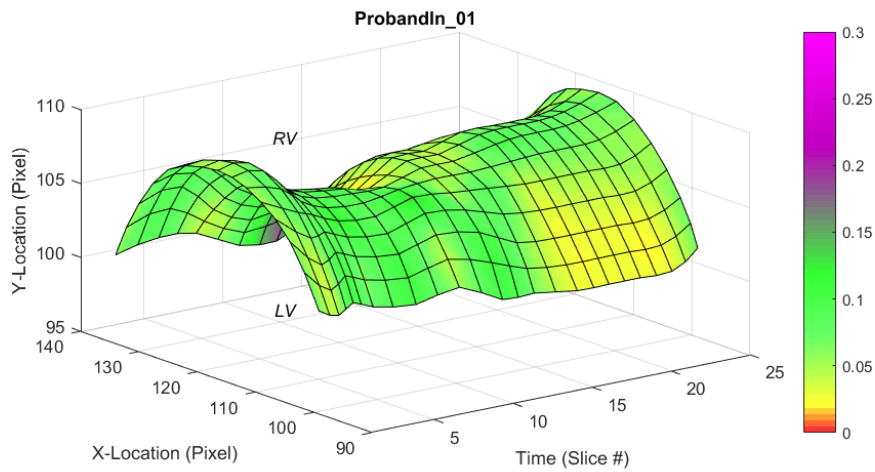
28. Greutmann M, Tobler D, Biaggi P, Mah ML, Crean A, Wald RM, u. a. Echocardiography for assessment of regional and global right ventricular systolic function in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 17. Mai 2012;157(1):53–8.
29. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, u. a. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:8.
30. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, u. a. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation.* 9. April 2002;105(14):1693–9.
31. Bussadori C, Di Salvo G, Pluchinotta FR, Piazza L, Gaiò G, Russo MG, u. a. Evaluation of right ventricular function in adults with congenital heart defects. *Echocardiography.* Januar 2015;32 Suppl 1:S38–52.
32. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Dommke C, Kowalski M, Simmons L, u. a. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 15. Juli 2002;90(2):133–8.
33. Scherptong RWC, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJM, de Roos A, Vliegen HW, u. a. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging.* Oktober 2009;25(7):669–76.
34. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, Merchant N, Webb GD, McCrindle BW, u. a. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* Oktober 2003;16(10):1057–62.
35. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* April 2010;31(7):794–805.
36. Helbing WA, de Roos A. Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol.* Februar 2000;21(1):70–9.
37. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JCC, u. a. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol.* 4. Dezember 2002;40(11):2044–52.
38. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson.* 20. Januar 2011;13(1):9.

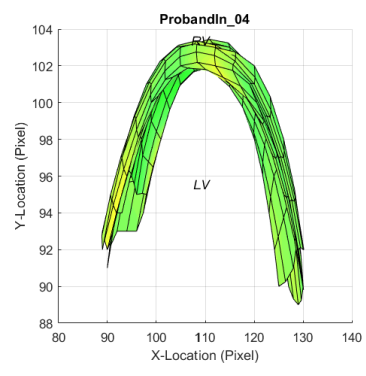
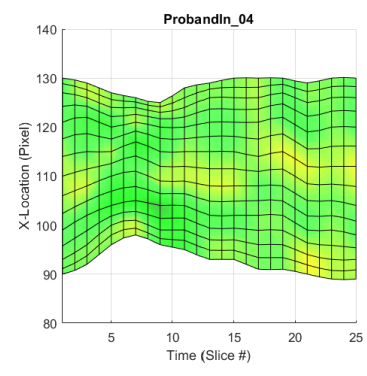
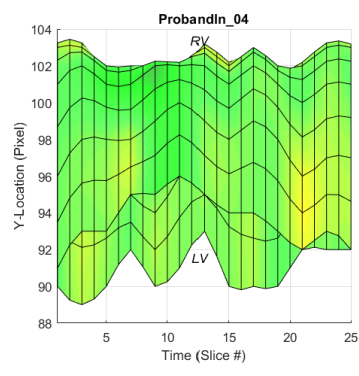
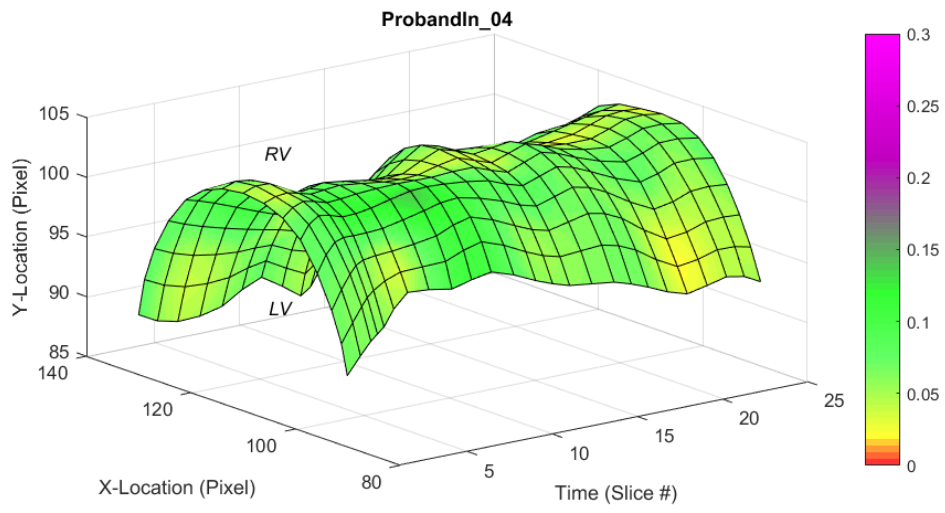
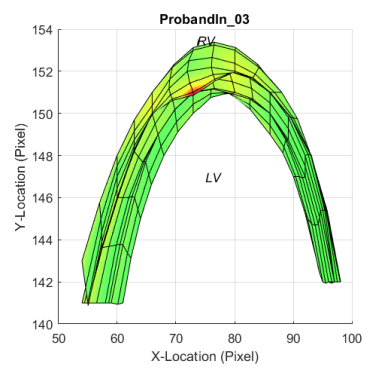
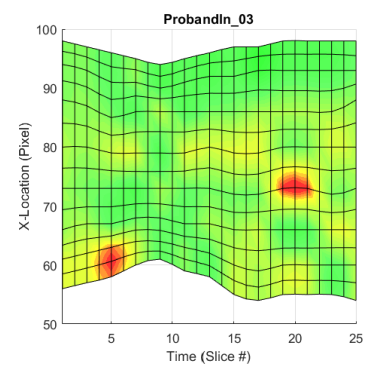
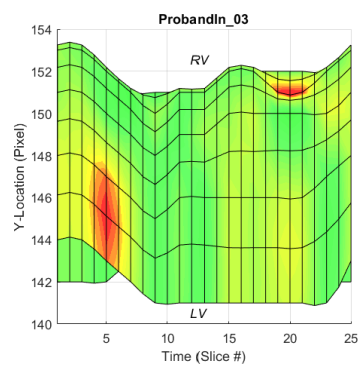
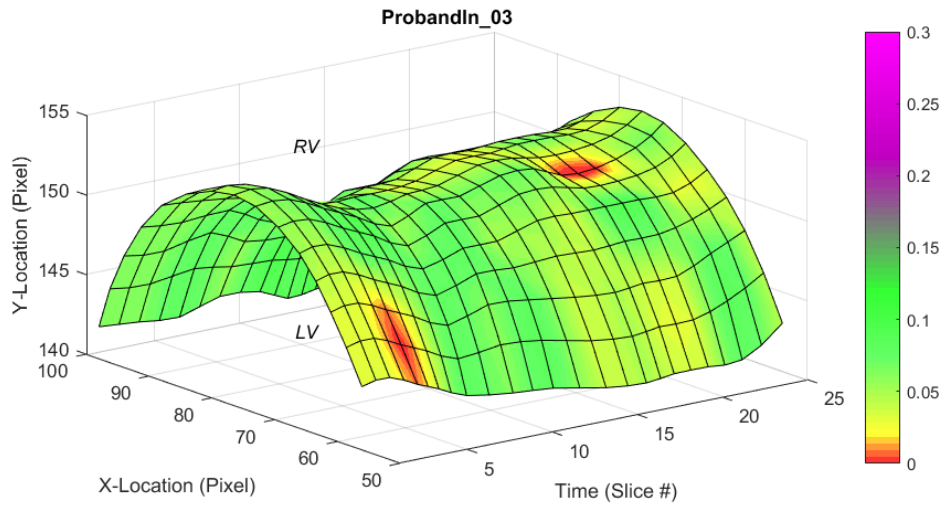
39. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, u. a. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1. März 2013;14(3):240–6.
40. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR Angiography of the Heart with Segmented True Fast Imaging with Steady-State Precession. *Radiology*. 1. Juni 2001;219(3):828–34.
41. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, Schneeweis C, Fleck E, Kelle S. Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Fibrosis and Inflammation: From Clinical Practice to Animal Studies and Back. *Biomed Res Int [Internet]*. 2013 [zitiert 6. März 2016];2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766566/>
42. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*. März 2003;17(3):323–9.
43. Alfakih K, Thiele H, Plein S, Bainbridge GJ, Ridgway JP, Sivananthan MU. Comparison of right ventricular volume measurement between segmented k-space gradient-echo and steady-state free precession magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. September 2002;16(3):253–8.
44. Hergan K, Schuster A, Frühwald J, Mair M, Burger R, Töpker M. Comparison of left and right ventricular volume measurement using the Simpson's method and the area length method. *Eur J Radiol*. Februar 2008;65(2):270–8.
45. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI Measurements of Right Ventricular Size and Function in Patients with Normal and Dilated Ventricles. *J Magn Reson Imaging*. Juli 2008;28(1):67–73.
46. Wald RM, Redington AN, Pereira A, Provost YL, Paul NS, Oechslin EN, u. a. Refining the assessment of pulmonary regurgitation in adults after tetralogy of Fallot repair: should we be measuring regurgitant fraction or regurgitant volume? *Eur Heart J*. Februar 2009;30(3):356–61.
47. Hoit BD. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 3. Januar 2011;4(2):179–90.
48. Khalaf A, Tani D, Tadros S, Madan S. Right- and left-ventricular strain evaluation in repaired pediatric Tetralogy of Fallot patients using magnetic resonance tagging. *Pediatr Cardiol*. Juni 2013;34(5):1206–11.
49. Pietrzak R, Werner B. Right ventricular function assessment using tissue Doppler imaging and speckle tracking echocardiography. *J Ultrason*. September 2014;14(58):328–38.

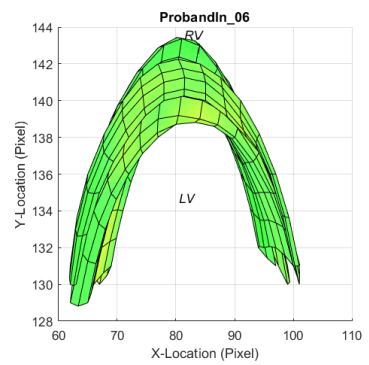
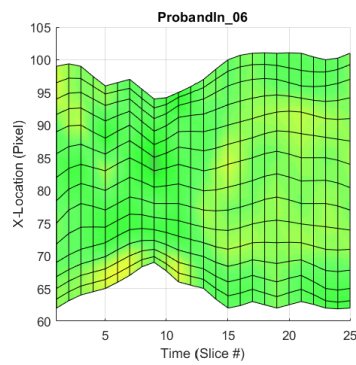
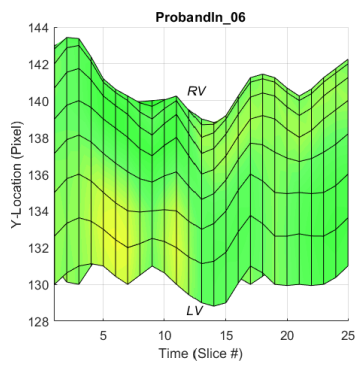
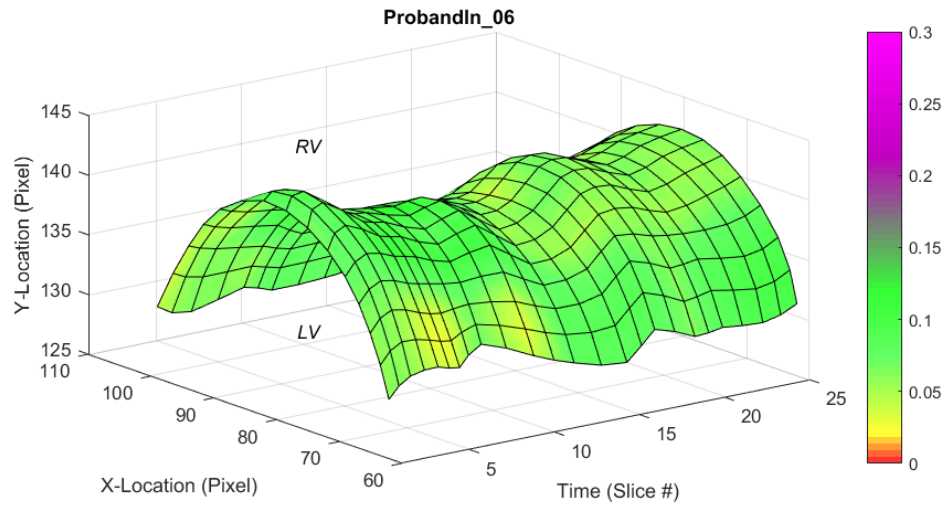
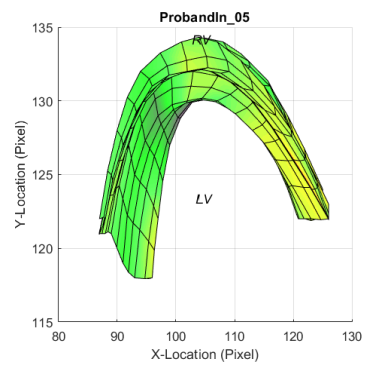
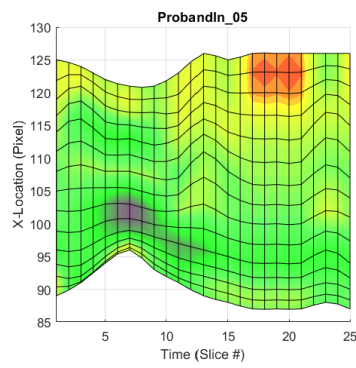
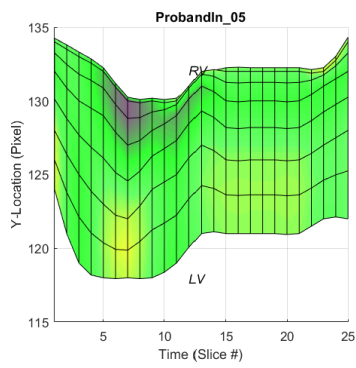
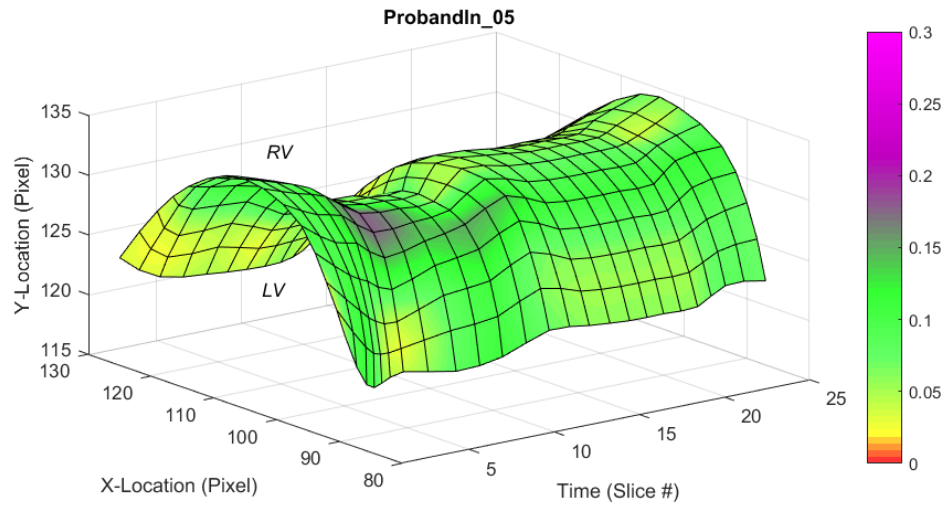
50. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, u. a. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *The Lancet*. 16. September 2000;356(9234):975–81.
51. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, u. a. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*. 27. Januar 2009;119(3):445–51.
52. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk APJ, Spijkerboer AM, u. a. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 31. Juli 2007;116(5):545–51.
53. Buechel ERV, Dave HH, Kellenberger CJ, Dodge-Khatami A, Pretre R, Berger F, u. a. Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. Dezember 2005;26(24):2721–7.
54. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 17. März 2004;43(6):1068–74.
55. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 31. Januar 2006;113(4):517–24.
56. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, Cecchin F, Rhodes J, Geva J, u. a. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation*. 14. September 2010;122(11 Suppl):S201–8.
57. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, u. a. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome? *Circulation*. 30. September 2008;118(14 Suppl):S182–90.
58. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, u. a. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 22. Mai 2001;103(20):2489–94.
59. Caldarone CA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Coles JG, Webb G, Freedom RM, u. a. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dezember 2000;120(6):1022–30; discussion 1031.
60. Sabate Rotes A, Connolly HM, Warnes CA, Ammash NM, Phillips SD, Dearani JA, u. a. Ventricular arrhythmia risk stratification in patients with tetralogy of Fallot at the time of pulmonary valve replacement. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Februar 2015;8(1):110–6.

61. Gibson DG, Brown DJ. Continuous assessment of left ventricular shape in man. *Br Heart J*. September 1975;37(9):904–10.
62. Kass DA, Traill TA, Keating M, Altieri PI, Maughan WL. Abnormalities of dynamic ventricular shape change in patients with aortic and mitral valvular regurgitation: assessment by Fourier shape analysis and global geometric indexes. *Circ Res*. Januar 1988;62(1):127–38.
63. Sciancalepore MA, Maffessanti F, Patel AR, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Freed BH, u. a. Three-dimensional analysis of interventricular septal curvature from cardiac magnetic resonance images for the evaluation of patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. Juni 2012;28(5):1073–85.
64. Zhong L, Gobeawan L, Su Y, Tan J-L, Ghista D, Chua T, u. a. Right ventricular regional wall curvedness and area strain in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 15. März 2012;302(6):H1306–16.
65. Li S-N, Yu W, Lai CT-M, Wong SJ, Cheung Y-F. Left ventricular mechanics in repaired tetralogy of Fallot with and without pulmonary valve replacement: analysis by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78826.
66. Tang D, Yang C, Geva T, del Nido PJ. Right ventricular local longitudinal curvature as a marker and predictor for pulmonary valve replacement surgery outcome: an initial study based on preoperative and postoperative cardiac magnetic resonance data from patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Januar 2014;147(1):537–8.
67. ImageJ [Internet]. [zitiert 2. Januar 2016]. Verfügbar unter: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
68. Microsoft Excel [Internet]. [zitiert 2. Januar 2016]. Verfügbar unter: <https://products.office.com/de-at/excel>
69. MathWorks MATLAB [Internet]. [zitiert 2. Januar 2016]. Verfügbar unter: <http://de.mathworks.com/products/matlab/>

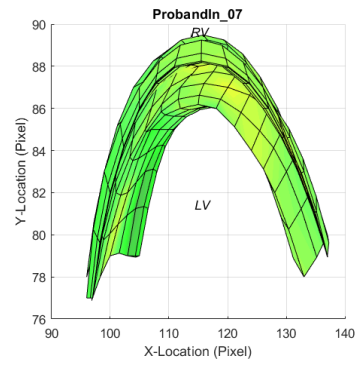
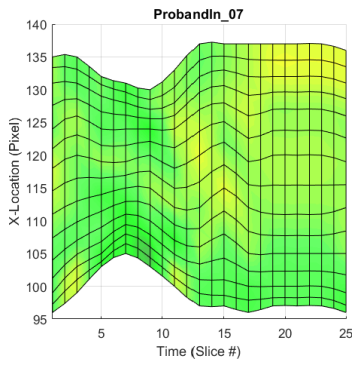
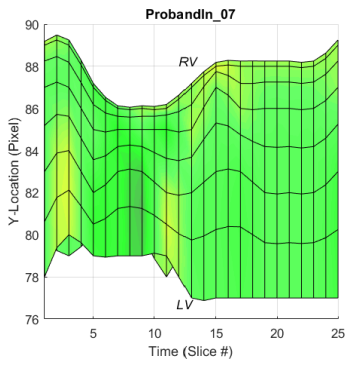
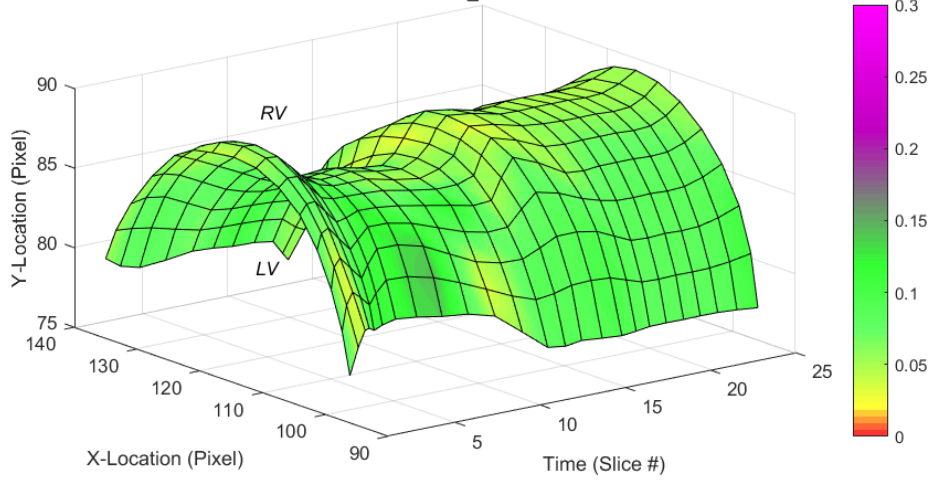
Anhang – 4D-Surface-Plots – Gesund



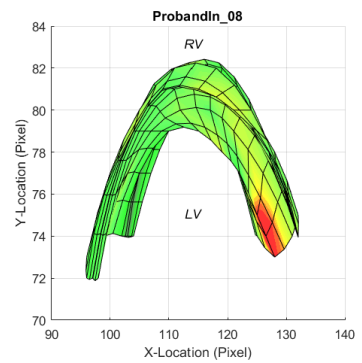
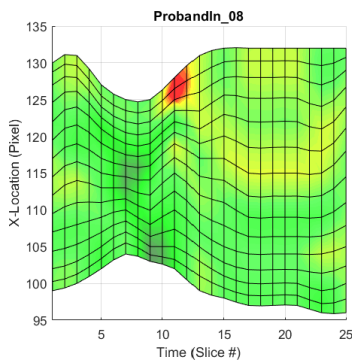
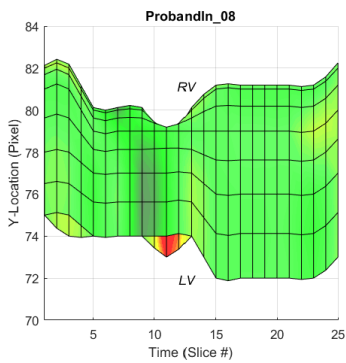
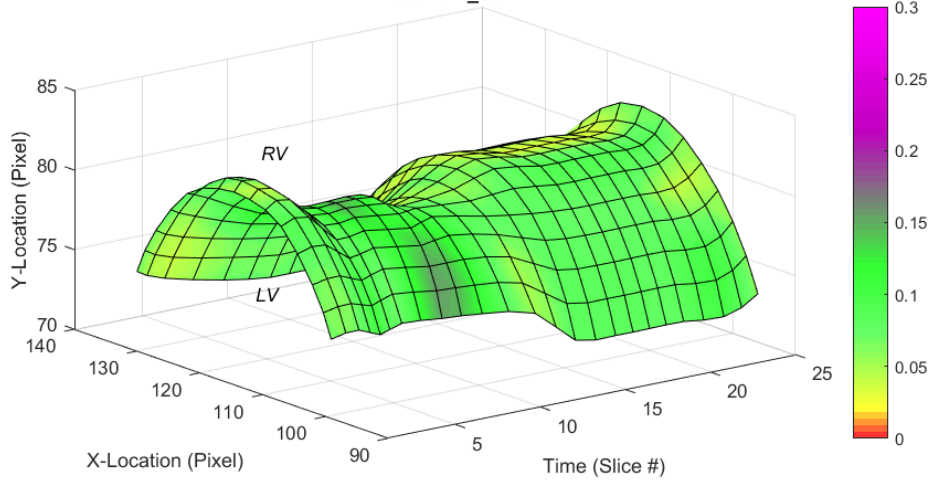


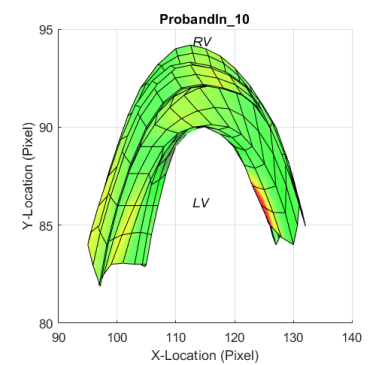
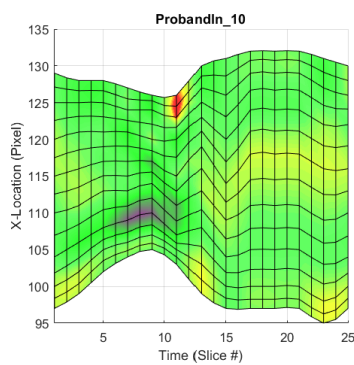
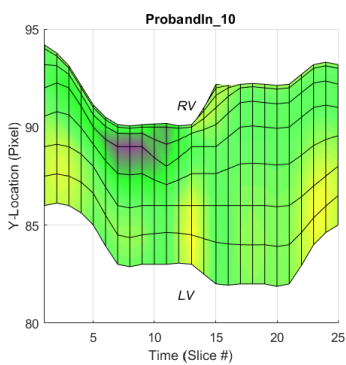
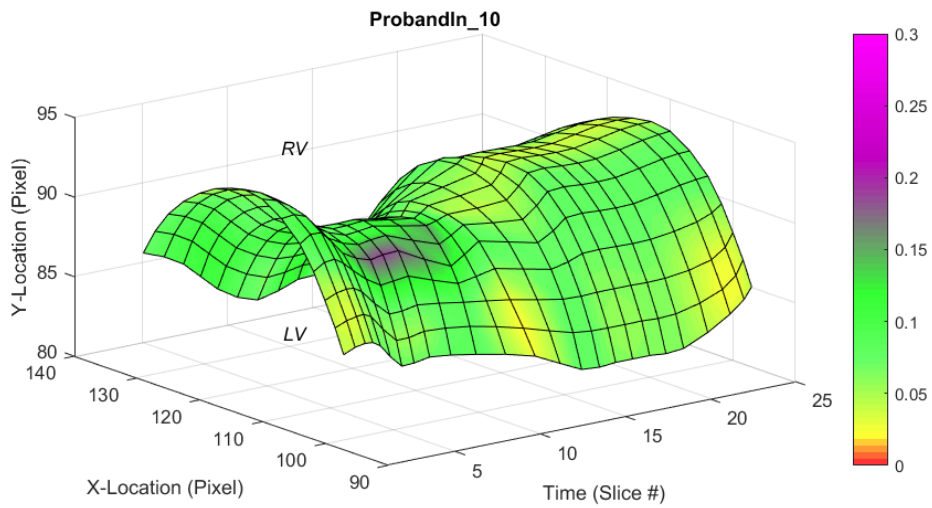
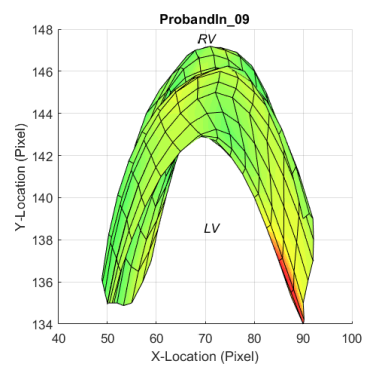
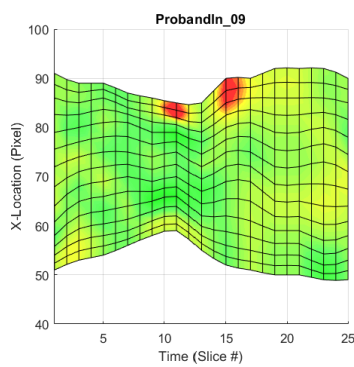
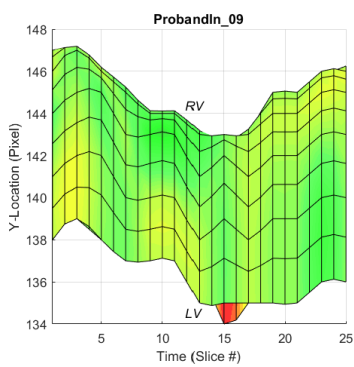
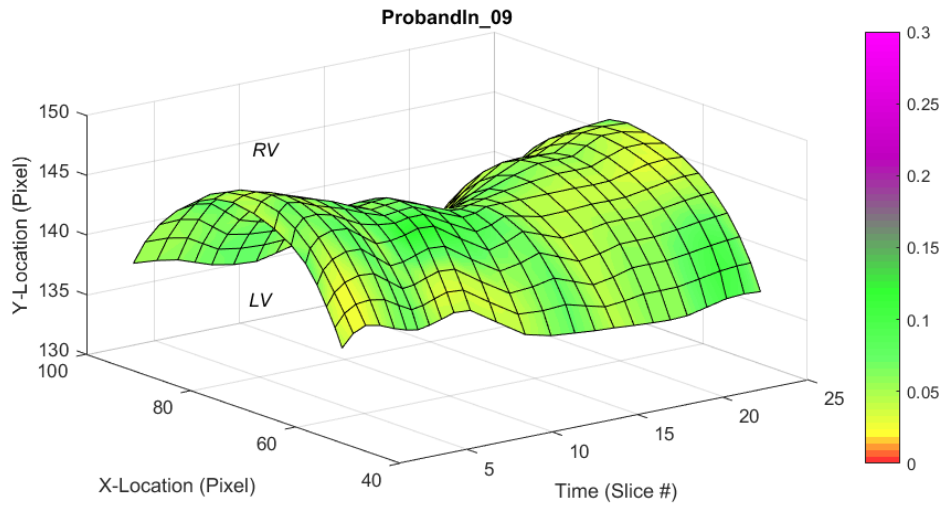


Probandin_07



Probandin_08





Anhang – 4D-Surface-Plots – ToF

