

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Atrio-ventrikuläre Mechanik und Herzinsuffizienz in der
Ebstein'schen Anomalie – eine Studie mittels
kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Marike Elisabeth Broder
aus Hildesheim

Göttingen 2017

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen der interdisziplinären „Arbeitsgruppe kardiovaskuläre Bildgebung“, Leitung Prof. Dr. Joachim Lotz, unter Betreuung von PD Dr. Dr. Andreas Schuster (Kardiologie und Pneumologie) und Dr. Michael Steinmetz (Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin) am UMG Herzzentrum Göttingen angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent: PD Dr. Dr. med. A. Schuster
Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. T. Paul
Drittreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Ebstein-Anomalie	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Historischer Hintergrund	1
1.1.3 Ätiologie.....	1
1.1.4 Pathologie	2
1.1.5 Hämodynamik.....	4
1.1.6 Assoziierte Fehlbildungen	4
1.1.7 Klinische Symptomatik	5
1.1.8 Diagnostik.....	6
1.1.9 Einteilung.....	8
1.1.10 Therapie	8
1.2 Funktionsanalyse mit kardialer Magnetresonanztomographie	9
1.2.1 Grundlagen der MRT-Bildgebung.....	9
1.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	10
1.2.3 Feature Tracking	12
1.3 Ziele und Fragestellungen.....	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Studienkollektiv	19
2.2 Untersuchungen.....	19
2.3 CMR-Bildgebung.....	20
2.4 Feature Tracking	21
2.5 Volumetrie.....	22
2.6 Statistik	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Demografische Merkmale	25
3.2 Durchführbarkeit des atrialen Feature Trackings	25
3.3 Rechts-atriale Funktion	26
3.4 Rechts-ventrikuläre Funktion	30
3.5 Links-atriale Funktion	33
3.6 Links-ventrikuläre Funktion	36
3.7 Einfluss korrekativer Chirurgie	39
3.8 Reproduzierbarkeit.....	39
4 Diskussion	46
4.1 Rechtsherzfunktion	47
4.2 Linksherzfunktion	50
4.3 Herzinsuffizienzentwicklung	52
4.4 Studienlimitationen.....	53

Inhaltsverzeichnis	II
5 Zusammenfassung.....	54
6 Literaturverzeichnis	56
Publikationsliste.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreidimensionale Reproduktion und CMR-Bilder der Ebstein-Anomalie.....	3
Abbildung 2: Rechts-atriales Feature Tracking bei einem Patienten mit Ebstein-Anomalie und einer gesunden Kontrollperson.....	15
Abbildung 3: Links-atriales Feature Tracking bei einem Patienten mit Ebstein-Anomalie und einer gesunden Kontrollperson.....	16
Abbildung 4: Korrelation von rechts-atrialen funktionellen Parametern und Herzinsuffizienzparametern bei Ebstein-Patienten.....	30
Abbildung 5: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für den rechts-atrialen Strain.	42
Abbildung 6: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für den links-atrialen Strain.....	43
Abbildung 7: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für die rechts-atriale Strainrate.	44
Abbildung 8: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für die links-atriale Strainrate.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich von volumetrischen und funktionalen Parametern der rechten Herzkammern von EA-Patienten und gesunden Probanden.....	26
Tabelle 2: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR und Herzinsuffizienzmarkern von EA-Patienten.....	28
Tabelle 3a: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.....	31
Tabelle 3b: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.....	32
Tabelle 4: Vergleich von volumetrischen und funktionalen Parametern der linken Herzkammern von EA-Patienten und gesunden Probanden.....	34
Tabelle 5: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR und Herzinsuffizienzmarkern von EA-Patienten.....	35
Tabelle 6a: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.....	37
Tabelle 6b: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.....	38
Tabelle 7: Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für atriale Strainwerte.....	40
Tabelle 8: Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für atriale Strainratewerte.....	41

Abkürzungsverzeichnis

AEF	Atriale Ejektionsfraktion
aRV	Atrialisierter rechter Ventrikel
ASD	Vorhofseptumdefekt
AV	Atriales Volumen
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BSA	Körperoberfläche (<i>body surface area</i>)
CI	Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>)
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (<i>cardiovascular magnetic resonance</i>)
CoV	Variationskoeffizient (<i>coefficient of variation</i>)
EA	Ebstein-Anomalie
Ecc	Circumferentieller Strain
EDVi	End-diastolisches Volumen, auf die Körperoberfläche normalisiert
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EII	Longitudinaler Strain
EIIa	Active Strain (longitudinal)
EIIe	Passive Strain (longitudinal)
EIIss	Total Strain (longitudinal)
Err	Radialer Strain
ESVi	End-systolisches Volumen, auf die Körperoberfläche normalisiert
fRV	Funktioneller rechter Ventrikel
FT	Feature Tracking
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)

ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (<i>intraclass correlation coefficient</i>)
LA	Linker Vorhof; links-atrial
LAEF	Links-atriale Ejektionsfraktion
LAVi	Links-atriales Volumen, auf die Körperoberfläche normalisiert
LV	Linker Ventrikel; links-ventrikulär
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	Klassifikation der New York Heart Association
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
RA	Rechter Vorhof; rechts-atrial
RAEF	Rechts-atriale Ejektionsfraktion
RAVi	Rechts-atriales Volumen, auf die Körperoberfläche normalisiert
R/L-Index	Totaler Rechts/Links-Volumen-Index
RV	Rechter Ventrikel; rechts-ventrikulär
RVEF	Rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SR	Strainrate
SRa	Late Negative Strainrate
SRe	Early Negative Strainrate
SRs	Peak Postive Strainrate
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TE	Echozeit (<i>time of echo</i>)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TOF	Fallot'sche Tetralogie (<i>tetralogy of Fallot</i>)
TR	Repetitionszeit (<i>time of repetition</i>)

4CV Vier-Kammer-Blick (*4-chamber-view*)

1 Einleitung

1.1 Ebstein-Anomalie

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland tritt ein angeborener Herzfehler bei ca. 108 von 10.000 Lebendgeburten auf (Lindinger et al. 2010). Die Ebstein-Anomalie (EA) ist dabei sehr selten, sie hat einen Anteil an allen angeborenen Herzfehlern von weniger als 1%. Insgesamt treten weltweit ca. 1-5 Fälle pro 100.000 Lebendgeburten auf, die Inzidenz ist für beide Geschlechter gleich (Edwards 1993; Correa-Villaseñor et al. 1994; Pradat et al. 2003).

1.1.2 Historischer Hintergrund

Benannt wurde die Anomalie nach dem deutschen Arzt Wilhelm Ebstein, der sie im Jahre 1866 das erste Mal in dem Bericht *„Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben“* beschrieb (Ebstein 1866). Darin berichtet er von einem 19-jährigen Patienten, der seit längerem an Dyspnoe und Palpitationen litt und mit Zyanose in ein Krankenhaus in Breslau eingeliefert wurde. Dort fielen eine Kardiomegalie, ein systolisches Herzgeräusch und eine pulssynchrone Pulsation der Halsvenen auf, und der Patient verstarb einige Tage später. Ebstein führte die Autopsie durch und beschrieb die auffälligen Veränderungen und Verwachsungen der Trikuspidalklappe (TK). Es dauerte bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts, bis die Anomalie das erste Mal an einer lebenden Patientin diagnostiziert wurde (Soloff et al. 1951).

1.1.3 Ätiologie

Über die Ätiologie der EA ist wenig bekannt. Familiäre Häufungen sind sehr selten, die meisten Fälle gelten als sporadische, embryologische Fehlbildungen. Die Klappensegel der TK entwickeln sich in der Embryonalentwicklung durch Delaminierung aus den sogenannten „Endokardkissen“ vom Myokard. Bei der EA vermutet man hier eine fehlende oder inkomplette Separation insbesondere des septalen und posterioren Trikuspidalklappensegels von der Ventrikelwand, als

Ursache der missgebildeten Klappensegel (Kanani et al. 2005). In neueren Studien wurde ein Zusammenhang von Mutationen des Sarkomer-Gens MYH7 und der Kombination aus EA und gleichzeitig aufgetretener linksventrikulären Non-Compaction entdeckt. Hierbei könnte es sich um einen speziellen Subtyp der EA handeln (van Engelen et al. 2013). Als Risiko für eine Ebstein-Erkrankung gilt zudem die mütterliche Einnahme von Lithium während des ersten Trimenons der Schwangerschaft (Nora et al. 1974).

1.1.4 Pathologie

Bei der EA handelt es sich um eine Missbildung der TK, die in Richtung Herzspitze verlagert ist. Die Morphologie und damit auch die klinische Ausprägung bei den Patienten sind stark variabel. Definitionsgemäß liegt eine EA vor, wenn die Klappenschlussebene um mindestens 8 mm/m² Körperoberfläche nach apikal verschoben ist (Edwards 1993). Gemessen wird dies echokardiographisch im Vier-Kammer-Blick (4CV) als Abstand zwischen den Ansätzen des anterioren Mitralklappensegels und des septalen Trikuspidalklappensegels (Attenhofer Jost et al. 2005a). Diese Verlagerung führt zu einer Aufteilung des rechten Ventrikels (RV) in einen funktionellen Teil (fRV) und den sogenannten atrialisierten Ventrikel (aRV) (siehe Abbildung 1). Dieser Teil gehört nun funktionell zum rechten Vorhof (RA) da er basal der Klappensegel liegt, das Myokard, welches hier häufig sehr dünn ist (Anderson und Lie 1978), kontrahiert aber immer noch parallel zu dem des funktionellen Ventrikels. In diesem Bereich, aber auch im RA und im fRV, kommt es häufig zu einer zum Teil sehr ausgeprägten Dilatation, die vom Ausmaß der vorliegenden Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) abhängt (Fratz et al. 2012).

Zusätzlich zur Verlagerung der TK liegt bei der EA auch eine Missbildung der einzelnen drei Klappensegel vor. Das anteriore Segel, welches häufig noch am ursprünglichen Klappenring ansetzt, ist oft vergrößert („redundant“) und fenestriert. Es ist teilweise mit wenigen kurzen, verdickten Chordae Tendineae oder auch direkt mit dem Myokard verwachsen, zum Teil ragt es „Vorhang“-artig bis in den ventrikulären Ausflusstrakt und kann dort eine Obstruktion verursachen (Edwards 1993). Die septalen und posterioren Klappensegel sind im Gegensatz hierzu in unterschiedlichem Ausmaß nach apikal verlagert und dysplastisch, zum Teil sind sie zu einem Segel verwachsen oder nur rudimentär vorhanden (Zuberbuhler et al.

1984). Bei allen Veränderungen ist die Variabilität der Ausprägung zwischen den verschiedenen Patienten groß.

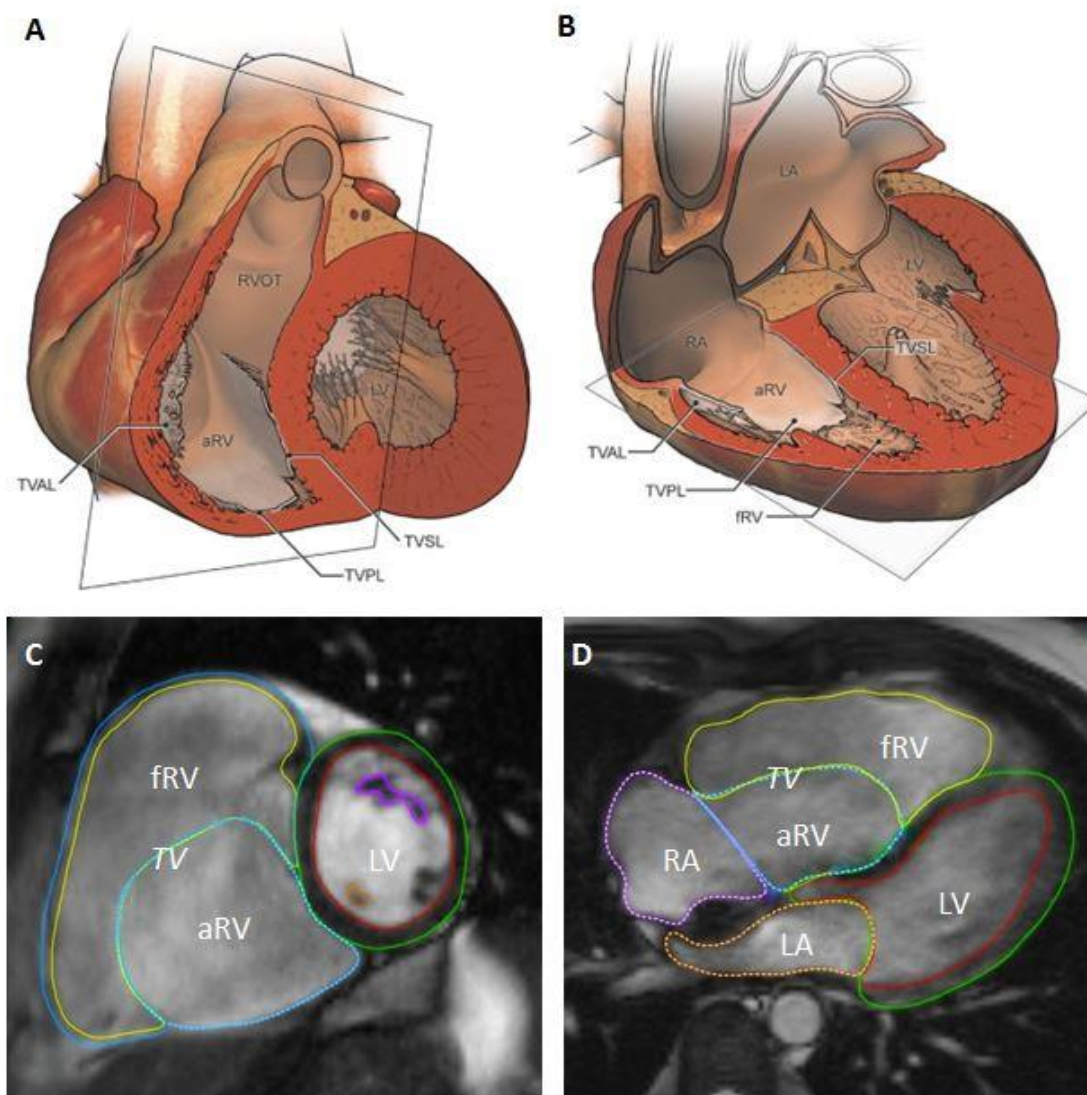


Abbildung 1: Dreidimensionale Reproduktion und CMR-Bilder der Ebstein-Anomalie.

Abbildungen (Yalonetsky et al. 2011) und CMR-Bilder (Hösch et al. 2014b) in der kurzen Achse (A und C) und in axialer Ausrichtung (B und D) (mit freundlicher Genehmigung der Autoren).

RA: rechter Vorhof; aRV: atrialisierter rechter Ventrikel; fRV: funktioneller rechter Ventrikel, LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; RVOT: rechts-ventrikulärer Ausflusstrakt; TV: Trikuspidalklappe; TVAL: anteriores Segel der Trikuspidalklappe; TVPL: posteriores Segel der Trikuspidalklappe; TVSL: septales Segel der Trikuspidalklappe

1.1.5 Hämodynamik

Im Rahmen der durch die missgebildeten Klappensegel fast immer vorhandenen TI kommt es zur Volumenbelastung und damit Dilatation des RA. Dies führt zusammen mit dem dysplastischen Myokard im Bereich des aRV zu einer verminderten Funktionsfähigkeit des fRV, der wiederum volumenbedingt dilatiert (Fratz et al. 2012). Die Folge ist eine verminderte Durchblutung der Lunge, eine verminderte Vorlast des linken Ventrikels (LV) und ein erniedrigtes Herzzeitvolumen. Bei ausgeprägter Volumenbelastung des RV kommt es in der Diastole zu einer paradoxen linksgerichteten „Ausbeulung“ des Septums, so dass der LV komprimiert wird und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) sich verschlechtert (Benson et al. 1987). Generell führt die veränderte Anatomie des rechten Herzens auch zu einer Beeinträchtigung der linken Seite. In der Systole steht dem LV nun im Bereich des aRV ein Niederdrucksystem als Widerlager entgegen, hier sind im Bereich des basalen Ventrikelseptums Dyskinesien zu beobachten (Goleski et al. 2014). Die veränderte Mechano-Kinetik des gesamten Herzens beeinflusst die gesamte Herzfunktion.

1.1.6 Assoziierte Fehlbildungen

Bei den meisten (mindestens 80%) Patienten mit EA ist auf Vorhofebene eine interatriale Verbindung im Sinne eines persistierenden Foramen ovale (PFO) oder eines Vorhofseptumdefekt (ASD) vom Ostium-secundum-Typ vorhanden (Vacca et al. 1958; Attenhofer Jost et al. 2005b). Durch diese kann es sowohl zu einem Links-rechts- als auch bei erhöhtem Druck im RA zu einem Rechts-links-Shunt mit nachfolgender zentraler Zyanose kommen. Gerade bei adulten EA-Patienten treten vermehrt Rhythmusstörungen auf, man findet häufiger akzessorische Leitungsbahnen, die zu supraventrikulären Tachykardien führen. Bei einigen dieser Patienten kann ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom nachgewiesen werden (Delhaas et al. 2010). Zusätzlich vorkommende kardiale Anomalien sind unter anderem Ventrikelseptumdefekte, Pulmonalstenosen oder -atresien oder die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien. Attenhofer et al. demonstrierten eine linksventrikuläre Herzbeteiligung und das Auftreten von Fehlbildungen bei 39 % der Patienten mit Anomalien von Klappen oder Myokard (Attenhofer Jost et al. 2005b). In dieser Studie wurden zudem bei 18 % der

Patienten links-ventrikuläre Dysplasien gefunden, die einem Non-Compaction ähneln (Attenhofer Jost et al. 2005b). Wie bei anderen angeborenen Herzfehlern auch kommt es bei der EA zudem zu vermehrten nicht-kardialen Anomalien (Correa-Villaseñor et al. 1994). Eine Assoziation mit beschriebenen genetischen Syndromen ist nicht bekannt.

1.1.7 Klinische Symptomatik

Die Hauptsymptome der EA sind Zyanose, Rechtsherzversagen und Herzrhythmusstörungen. Allerdings sind die klinischen Symptome ebenso wie die anatomischen und hämodynamischen Veränderungen im Rahmen der Erkrankung von Patient zu Patient stark variabel. Das Spektrum reicht von pränatal auffälligen Feten bis hin zum fast beschwerdefreien Erwachsenen. Je nach Alter (und Ausprägung) werden die Patienten mit unterschiedlichen Symptomen auffällig (Celermajer et al. 1994). Bei Feten fallen 86% durch einen abnormalen pränatalen Routineultraschall im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen auf, bei den Neugeborenen 74% durch eine Zyanose und bei den Kleinkindern 43% durch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Celermajer et al. 1994). Im Schulkindalter ist ein systolisches Herzgeräusch bei 63% der auffallende Befund, wohingegen Jugendliche und Erwachsene typischerweise (43%) mit Palpitationen aufgrund tachykarder Arrhythmien symptomatisch werden (Celermajer et al. 1994). Generell kann man sagen, dass die Erkrankung bei den im frühen Lebensalter diagnostizierten Kindern in der Regel deutlich stärker ausgeprägt ist und die Prognose damit entsprechend schlechter ist (Celermajer et al. 1994). Bei den meisten Patienten kommt es im Laufe des Lebens zu einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz, die mit einer Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit einhergeht. Einige Patienten mit EA zeigen im Verlauf auch eine Linksherzinsuffizienz, deren genaue Ursache vermutlich im veränderten interventrikulären Zusammenspiel liegt. Der genaue Mechanismus der LV-Dysfunktion bei dieser primär rechtsseitigen Herzerkrankung ist aber bis dato nicht ausreichend erklärt.

1.1.8 Diagnostik

Laut aktuellen Leitlinien sollte bei Patienten mit EA lebenslang in der Regel mindestens eine jährliche ambulante Kontrolle bei einem auf angeborene Herzfehler spezialisierten Arzt stattfinden (Vogt et al. 2014). Diese Untersuchungen haben als Zielsetzung die exakte Anatomie und die Hämodynamik zu beschreiben und die körperliche Belastbarkeit zu objektivieren, um das weitere therapeutische Vorgehen zu planen und gegebenenfalls rechtzeitig zu intervenieren (Baumgartner et al. 2010).

Die Anamneseerhebung mit den Patienten beziehungsweise den Eltern muss die Frage nach der möglicherweise eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit beinhalten und daraufhin eine Einteilung der Herzinsuffizienz in die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) vorgenommen werden.

In der körperlichen Untersuchung kommt es je nach Alter und Schweregrad zu stark variablen Befunden. Es können Zeichen der zunehmenden Herzinsuffizienz auftreten, wie Ödeme, Hepatomegalie oder respiratorische Insuffizienz. Aufgrund des Rechts-links-Shunts auf Vorhofebene kann es zu einer Zyanose kommen, je nach Ausmaß können auch Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel auftreten. Bei der Auskultation fällt vor allem ein systolisches Herzgeräusch als Ausdruck der TI auf. Der erste Herzton ist aufgrund der später schließenden TK häufig weit gespalten. Ein gespaltenen zweiter Herzton kann zu einem Galopprhythmus führen.

Laboruntersuchungen können dazu beitragen, die Schwere der Erkrankung zu objektivieren. Als Marker der Herzinsuffizienz bietet sich hier vor allem das Brain Natriuretic Peptide (BNP) an, welches von den Myokardzellen bei vermehrter Druckbelastung synthetisiert wird (Eindhoven et al. 2013). Bei Patienten mit EA korrelieren die BNP-Werte wie auch hämatologische Parameter gut mit funktionellen Parametern (Hösch et al. 2015).

Eine Pulsoxymetrie ist sinnvoll zur Objektivierung der verminderten Sauerstoffsättigung und sollte in Ruhe und bei älteren Kindern/Jugendlichen auch unter Belastung durchgeführt werden, da ein Rechts-links-Shunt auf Vorhofebene oft nur unter Belastung auftritt (Vogt et al. 2014).

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist bei den meisten Patienten mit EA auffällig. Es kommt zu Zeichen der Rechtsherzbelastung wie verbreiterten P-Wellen oder einem kompletten oder inkompletten Rechtsschenkelblock. Die QRS-Komplexe sind häufig auch verbreitert (Egidy Assenza et al. 2013). Zusätzlich kann es zu sogenannten fragmentierten QRS-Komplexen mit einem zusätzlichen Gipfel in der R-Zacke kommen. In einer Untersuchung von Park et al. konnte gezeigt werden, dass bei EA-Patienten das Vorkommen dieser EKG-Veränderungen mit einem größeren aRV und dem vermehrten Auftreten von Arrhythmien assoziiert ist (Park et al. 2013). Die veränderte Vorhofmorphologie führt auch zu AV-Blöcken (Ho et al. 2000). Aufgrund der häufig vorliegenden akzessorischen Leitungsbahnen findet man Zeichen der Präexzitation (verkürzte PQ-Zeit, Deltawellen). Zudem können supraventrikuläre Tachykardien auftreten, weswegen auch eine 24 Stunden-EKG-Untersuchung sinnvoll sein kann.

Ein Röntgenbild ist heutzutage nicht mehr nötig zur Diagnosestellung. Wenn doch eine Aufnahme durchgeführt wird, fällt im Röntgenbild des Thorax die teils massive, rechtsbetonte Kardiomegalie bis hin zur sogenannten „Bocksbeutelform“ auf (Honnef und Piroth 2007).

Die Echokardiographie ist das Standardverfahren zur Diagnosestellung und Kontrolle der EA (Vogt et al. 2014) und erlaubt eine akkurate Evaluation der verlagerten und dysmorphen TK-Segel, der TI und der folgenden Dilatation des RA, des eventuell vorliegenden Shunts auf Vorhofebene und der allgemeinen Funktion beider Herzkammern (Shiina et al. 1983).

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) kann weitergehende Informationen zu Größe und Funktion der Herzkammern liefern (Eustace et al. 1994; Hösch et al. 2014a) und möglicherweise mit neuen Parametern (z.B. totaler Rechts/Links-Volumen-Index (Hösch et al. 2014b)) prognostische Marker liefern.

Zur Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit EA ist eine spiroergometrische Belastungsprüfung ab dem Schulalter sinnvoll, da diese auch bei subjektiv symptomfreien Patienten eingeschränkt sein kann (Kipps et al. 2012).

1.1.9 Einteilung

Die Einteilung der EA in Schweregrade bleibt schwierig. In der Klinik wird häufig der Versatz der Trikuspidalklappe im enddiastolischen 4CV der Echokardiographie gemessen. Dies zeigt aber nur eine unzureichende Korrelation mit der klinischen Schwere der Erkrankung. Die Einteilung nach Carpentier aus chirurgischer Sicht nach Schwere der morphologischen Veränderung von Klappensegel und Ventrikeldilatation (Carpentier et al. 1988) oder nach dem im neonatalen Alter einsetzbaren, auch im echokardiographischen 4CV gemessene Quotienten aus den Flächen von RA und aRV geteilt durch die Fläche des fRV und der linken Herzseite (Celermajer et al. 1992) werden im klinischen Alltag kaum angewendet und zeigen auch keinen befriedigenden Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz. Ein neuer Parameter zur Einteilung ist der in der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessene totale Rechts/Links-Volumen-Index (R/L-Index), bei dem der Quotient aus den enddiastolischen Volumina der rechten Herzseite im Verhältnis zur linken Seite gebildet wird $(RA+aRV+fRV) / (LA+LV)$. Dieser Index hat den Vorteil, dass die schwierige und fehleranfällige getrennte Segmentierung von aRV und fRV entlang der oft nicht abzugrenzenden Trikuspidalklappensegel entfällt und dass hier eine gute Korrelation mit den gängigen klinischen Herzinsuffizienzparametern vorliegt (siehe Abbildung 1) (Hösch et al. 2014b).

1.1.10 Therapie

Zur konservativen Therapie bei der EA gehören Herzinsuffizienzmedikamente wie Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker, Antikoagulation bei stattgehabter paradoxer Embolie durch einen bestehenden ASD oder PFO oder auch die Gabe von Antiarrhythmika. Bei Rhythmusstörungen aufgrund akzessorischer Leitungsbahnen kann eine elektrophysiologische Untersuchung mit folgender Katheterablation sinnvoll sein. Eine bestehende Verbindung der Vorhöfe kann per Vorhofseptum-Occluder mittels Herzkatheter interventionell verschlossen werden, hierbei muss bedacht werden, dass dieser Eingriff zu einer weiteren Erhöhung des Druckes im RA führen kann (Baumgartner et al. 2010). Bei den chirurgischen Therapieoptionen wird zwischen TK-Ersatz und TK-Rekonstruktion unterschieden, bei denen mit unterschiedlichen Techniken versucht wird, durch z. B. Plikation des dilatierten Anteils des aRV und die Modulation einer „ein-segeligen“ Klappe mithilfe

des freien Anteils des vergrößerten anterioren Klappensegels, die Funktion der TK zu verbessern (Danielson et al. 1979; Carpentier et al. 1988; da Silva et al. 2007). Bei stark herzinsuffizienten Patienten mit EA kann eine sogenannte „1 ½ Ventrikel“ Korrektur mit Anastomose der oberen Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie (Glenn-Anastomose) eine Volumenentlastung des RV bewirken, da das venöse Blut der oberen Körperhälfte dann direkt in das Pulmonalarteriensystem geleitet wird (Raju et al. 2014). Die Indikation zur Operation ist individuell zu stellen und variiert zudem von Zentrum zu Zentrum. Einheitliche Leitlinien zur Operationsindikation fehlen bisher auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung. Gründe für eine Operation sind eine Verschlechterung der Zyanose, der Herzinsuffizienz oder einer Verringerung der körperlichen Belastbarkeit. Bei ausgeprägter Symptomatik im Neugeborenenalter können auch palliative Eingriffe wie die Anlage eines aortopulmonalen Shunts oder eine monoventrikuläre Palliation notwendig sein (Vogt et al. 2014). Der richtige Zeitpunkt für die Intervention ist in den meisten Fällen immer noch schwer vorherzusagen und aufgrund geringer Fallzahlen sind auch die vorhandenen Studien zu Langzeitergebnissen noch nicht ausreichend (Oxenius et al. 2013).

1.2 Funktionsanalyse mit kardialer Magnetresonanztomographie

1.2.1 Grundlagen der MRT-Bildgebung

Wasserstoffatome besitzen aufgrund des einzelnen positiv geladenen Protons einen Eigendrehimpuls, den Kernspin, und sind aufgrund dessen magnetisch. Die Magnetresonanz bezeichnet die Interaktion zwischen Atomkernen und externem Magnetfeld (Rodgers und Robson 2011). Im Normalzustand sind die Spins ungeordnet, aber nach dem Anlegen eines starken statischen Magnetfelds richten sie sich in die Richtung dieses statischen Feldes aus (Paramagnetismus). Wenn sie nun zusätzlich kurzzeitig durch ein hochfrequentes Wechselfeld im Radiofrequenzbereich angeregt werden, lassen sich die Spins aus der Längsrichtung des magnetischen Feldes „kippen“. Der Winkel dieser Auslenkung wird als Flipwinkel bezeichnet. Nach dem Abschalten des Wechselfeldes kehren die Protonen in ihren Grundzustand zurück und geben dabei Energie in Form eines

magnetischen Impulses ab. Dieser kann von Oberflächenspulen gemessen und für die Bildgebung benutzt werden. Der magnetische Impuls ist sehr gering, deswegen werden für eine verbesserte Bildqualität die Protonen mehrfach hintereinander angeregt und die Signale elektronisch gemittelt. Die Folge mehrerer Hochfrequenzimpulse bezeichnet man als Sequenz. Als Repetitionszeit (TR) wird dabei die Zeit zwischen zwei Anregungen bezeichnet und als Echozeit (TE) die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme. Die Gewebeeigenschaften des zu messenden Bereichs beeinflussen diese einzustellenden Zeiten und damit die Gewichtung und den Bildkontrast. Wichtige Parameter sind hier die T1- und T2-Zeitkonstanten. In unterschiedlich gewichteten Sequenzen, das heißt mit unterschiedlich eingestellten TR- und TE-Zeiten, erscheinen bestimmte Gewebe entweder heller oder dunkler (hyper- bzw. hypointenser). Für verschiedene Indikationen der MRT-Messung werden also unterschiedliche Sequenzen benutzt. Um die gemessenen Signale räumlich zuteilen zu können, überlagert man das Magnetfeld mit sogenannten Gradientenfeldern. Dies bewirkt, dass durch die zur Anregung erforderliche Frequenz (die Larmorfrequenz) nur die Protonen einer schmalen Schicht angeregt werden und somit eine Ortskodierung erreicht werden kann (Hünerbein 2011).

Ein Magnetresonanztomograph muss demnach aus einem starken supraleitenden Magneten, Gradientenspulen zur Ortskodierung und Hochfrequenzspulen zur Signalerzeugung und -empfang (als Oberflächenspule dicht am Körper angebracht) bestehen. Zudem wird ein Rechnersystem benötigt, welches die von der Spule aufgenommenen Signale zur Bildrekonstruktion verrechnet (Hünerbein 2011).

Da die MRT-Untersuchung mit keiner ionisierenden Strahlenbelastung einhergeht, ist sie auch für wiederholte Untersuchungen im Kindesalter geeignet (Kilner et al. 2010).

1.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts ist die CMR aktuell am besten für die morphologische und funktionelle Untersuchung des Herzens geeignet (Attili et al. 2010; Attenhofer Jost et al. 2012). Sie wird für die Untersuchung von angeborenen Herzfehlern allgemein, aber auch für die EA im Besonderen als sinnvoll erachtet

(Achenbach et al. 2012) und kann hilfreich sein für die Indikationsstellung und Planung hinsichtlich der Art und des Zeitpunkts von Behandlungen (Vogt et al. 2014).

Vorteile der CMR sind, neben der Strahlungsfreiheit, die gute Qualität der Bilder in allen räumlichen Ebenen und damit die Möglichkeit, die Anatomie und Funktion des gesamten Herzens genau zu beurteilen. Anders als bei der Echokardiographie sind die MRT-Aufnahmen nicht durch ein akustisches Fenster begrenzt. Insbesondere wenn die Echokardiographie keine eindeutigen Ergebnisse liefert oder technisch nicht möglich ist, können sie so Informationen über Volumina, Funktion, Muskelmasse, Klappenmorphologie und Dyssynchronie liefern (Gutberlet et al. 2000; Attenhofer Jost et al. 2012; Negoj et al. 2013). Besondere Relevanz bei der EA hat hierbei die Visualisierung des RV, welche in der Echokardiographie wegen der anatomischen Lage des RV direkt hinter dem Sternum sowie z.B. ausgeprägter Adipositas häufig nur ungenügend erreichbar ist, so dass hier die CMR die Untersuchung der Wahl ist (Bonello und Kilner 2012; Fratz et al. 2013). Limitationen der CMR sind relative und zum Teil absolute Kontraindikationen für Patienten mit Klaustrophobie, Metallimplantaten oder Schrittmachern. Bei Patienten mit Arrhythmien treten bei den EKG-getriggerten Aufnahmen häufig Artefakte auf, was die Aussagekraft der Untersuchung einschränken kann. Säuglinge und Kleinkinder können derzeit meist nur in Sedierung oder Intubationsnarkose (hiermit erfolgt die Steuerung der häufig notwendigen Atempausen) untersucht werden (Rebergen und Roos 2000). Außerdem ist die CMR zwar untersucherunabhängiger als die Echokardiographie, jedoch auch nur eingeschränkter verfügbar, aufwendiger und teurer (Grothues et al. 2002).

Die in der CMR häufig gebrauchte Steady State Free Precession (SSFP) Sequenz ist eine Gradientenechosequenz, welche sich durch einen relativ geringen Flipwinkel von $< 90^\circ$ auszeichnet. Dies verkürzt durch eine verringerte TE die Messzeit. Zudem entsteht bei der SSFP-Aufnahme ein hoher Kontrast zwischen Blut und Endokard und zwischen Epikard und Fettgewebe, weshalb sie sich gut zur Untersuchung der kardialen Funktion eignet (Rodgers und Robson 2011). Die Aufnahmen erfolgen in Atemstillstand und die verschiedenen Phasen des Herzzyklus werden retrospektiv über das EKG dem sogenannten Trigger identifiziert. Der gesamte Herzzyklus wird dann in einer Cine-Aufnahme dargestellt

indem mehrere Bilder von verschiedenen Zeitpunkten aus verschiedenen Herzschlägen verrechnet und gemittelt werden. Die kurze Aufnahmedauer und die hohe zeitliche Auflösung der Cine-Aufnahmen zeichnen die SSFP-Sequenzen aus (Maceira et al. 2010).

Neben Volumen- und Funktionsmessungen ist mit der CMR, ähnlich wie mit der Doppler-Echokardiographie, auch eine qualitative und quantitative Bewertung der TI möglich (Gutberlet et al. 2000; Fratz et al. 2012).

1.2.3 Feature Tracking

Die Quantifizierung der Myokardfunktion ist für die Planung der Therapie von herzkranken Patienten elementar. Standardmäßig wird hierfür die EF als Differenz der diastolischen und systolischen Fläche bzw. des Volumens zum jeweiligen diastolischen Maß und als Surrogatparameter für das tatsächliche Schlagvolumen bestimmt. Es gibt aber Studien, die zeigen, dass, auch bei angeborenen Herzfehlern die Strainmessung, also die quantitative Messung der Myokardanspannung und -entspannung (Myokarddeformation), sensibler für die Diagnose einer kontraktile Dysfunktion (Kempny et al. 2012a) und auch prognostisch aussagekräftiger ist (Orwat et al. 2016). Ein relativ neues Verfahren zur Messung von Deformationsparametern ist das CMR-basierte Feature Tracking (FT) (Maret et al. 2009), welches ähnlich wie das echokardiographische Speckle Tracking funktioniert (Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2016). Dabei werden in einem CMR-Bild (im Allgemeinen in der End-Diastole) manuell Gewebemarkierungen der endokardialen bzw. epikardialen Grenzflächen gesetzt. Eine spezielle Software verfolgt diese Kontur über den gesamten Herzzyklus und berechnet anhand der Längenänderungen in verschiedenen Richtungen unterschiedliche Deformationsparameter. Die Analyse erfolgt offline und aus den in der CMR routinemäßig verwendeten SSFP-Sequenzen. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber dem sonst in der CMR zur Beurteilung der Gewebefunktion verwendeten myokardialen Tagging, für welches zusätzliche MR-Sequenzen und eine zeitaufwendige Nachbearbeitung erforderlich sind, was die klinische Anwendbarkeit einschränkt (Schuster et al. 2016). Zudem sind Analysen dünnerer Strukturen wie des RVs oder der Atria mittels Tagging, welches intra-myokardiale Markierungen (Tags) und keine Grenzflächen verfolgt, schwer erreichbar (Kowallick et al. 2015;

Morton et al. 2012). Die Validierung des ventrikulären Feature Tracking beinhaltetete sowohl einen Vergleich mit dem myokardialen Tagging, welches als Referenzstandard der CMR für quantitative Wandbewegungsstörungen gilt (Hor et al. 2010), als auch mit dem echokardiographischem Speckle Tracking (Padiyath et al. 2013) und zeigt eine gute Vergleichbarkeit der Methoden für den circumferentiellen Strain (Ecc). Die klinische Anwendbarkeit des Feature Trackings wurde für verschiedene Krankheitsbilder überprüft, unter anderem auch bei angeborenen Herzfehlern wie der Fallot'schen Tetralogie (TOF) (Kempny et al. 2012b) und der Aortenisthmusstenose (Kutty et al. 2013b).

Zu den Parametern, die die Feature-Tracking-Software mit ihrem Algorithmus aus den Konturen berechnet, gehört neben dem Strain und der Strainrate (SR) auch das Displacement, die Verschiebung des Myokards in einer definierten Ebene, und die Velocity, die Geschwindigkeit, mit der dies passiert. Strain ist definiert als Verformung des Myokards während des Herzzyklus. Er wird in Prozent angegeben und lässt sich weiter in einen longitudinalen (Ell), einen radialen (Err) und einen circumferentiellen (Ecc) Strain unterteilen. Der longitudinale Strain kann in den langen Herzachsen wie dem 4CV gemessen werden und entspricht der Längsverkürzung des Myokards, also vom Apex zur Basis des Herzens. Der radiale und der circumferentielle Strain werden in den kurzen Achsen gemessen. Der radiale Strain stellt dabei die Verdickung des Myokards und der circumferentielle die Verkürzung der Myokardfasern in der Systole und Diastole dar. Physiologischerweise verkürzen sich die Myokardfasern des linken Ventrikels in der Systole sowohl in longitudinaler als auch in circumferentieller Richtung. Der Strain besitzt demnach ein negatives Vorzeichen. Der radiale Strain hingegen ist physiologisch positiv, da sich das Myokard in der Systole verdickt. Für die Analyse der Ventrikelmyokarddeformation eignet sich der maximale Strainwert, der sogenannte Peakstrain.

Bei der Messung im Vorhof (siehe Abbildungen 2 und 3), die nur im 4CV erfolgt, ist der longitudinale Strain hingegen physiologischerweise positiv, da sich das Vorhofmyokard während der ventrikulären Systole ausdehnt. Zudem kommt es zu einer Plateauphase am Ende der Systole und während der atrialen Kontraktion noch einmal zu einem raschen Abfall des Strains. Bei der Vorhofanalyse interessieren drei verschiedene Strainwerte: der Peakstrain (Total Strain, Ells), welcher der

systemischen atrialen Reservoir-Funktion entspricht, der Strainwert des Plateaus (Active Strain, Ella), welcher der atrialen Kontraktionsfunktion, der sogenannten Booster Pump-Funktion, während der ventrikulären Enddiastole entspricht, und die Differenz dieser beiden (Passive Strain, Elle), welche der diastolischen atrialen Conduit-Funktion entspricht (Hoit 2014).

Die Strainrate entspricht der Geschwindigkeit, mit der sich der Strain pro Zeiteinheit verändert, und wird in Prozent pro Sekunde angegeben. Sie ist besonders interessant bei der Untersuchung der Vorhoffunktion. Physiologischerweise gibt es dort bei der Strainrate-Kurve als erstes ein positives Maximum, welches dem raschen Anstieg des Strains während der Füllungsphase des Vorhofes entspricht. Danach finden sich zwei Ausschläge der Kurve in den negativen Bereich: Der erste bildet den Abfall des Vorhofstrains während der passiven Ventrikelfüllung ab, der zweite den Abfall während der enddiastolischen atrialen Kontraktion. Auch bei der Strainrate sind für die Vorhofanalyse also drei Werte wichtig: die Peak Positive Strainrate (SRs), die Early Negative Strainrate (SRe) und die Late Negative Strainrate (SRa) (siehe Abbildungen 2 und 3).

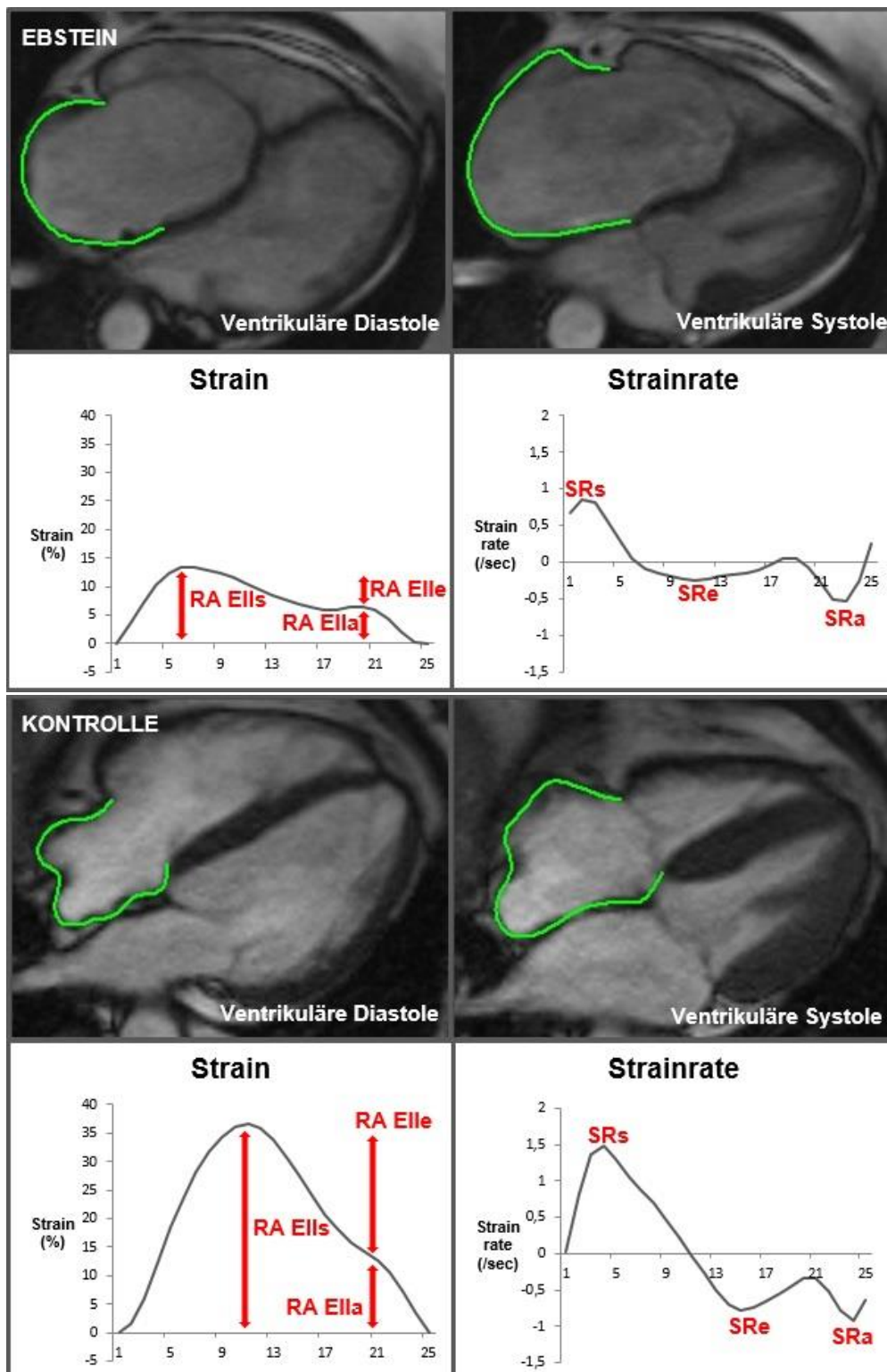


Abbildung 2: Rechts-atriales Feature Tracking bei einem Patienten mit Ebstein-Anomalie und einer gesunden Kontrollperson.

RA Ell: rechts-atrialer longitudinaler Strain; SR: Strainrate

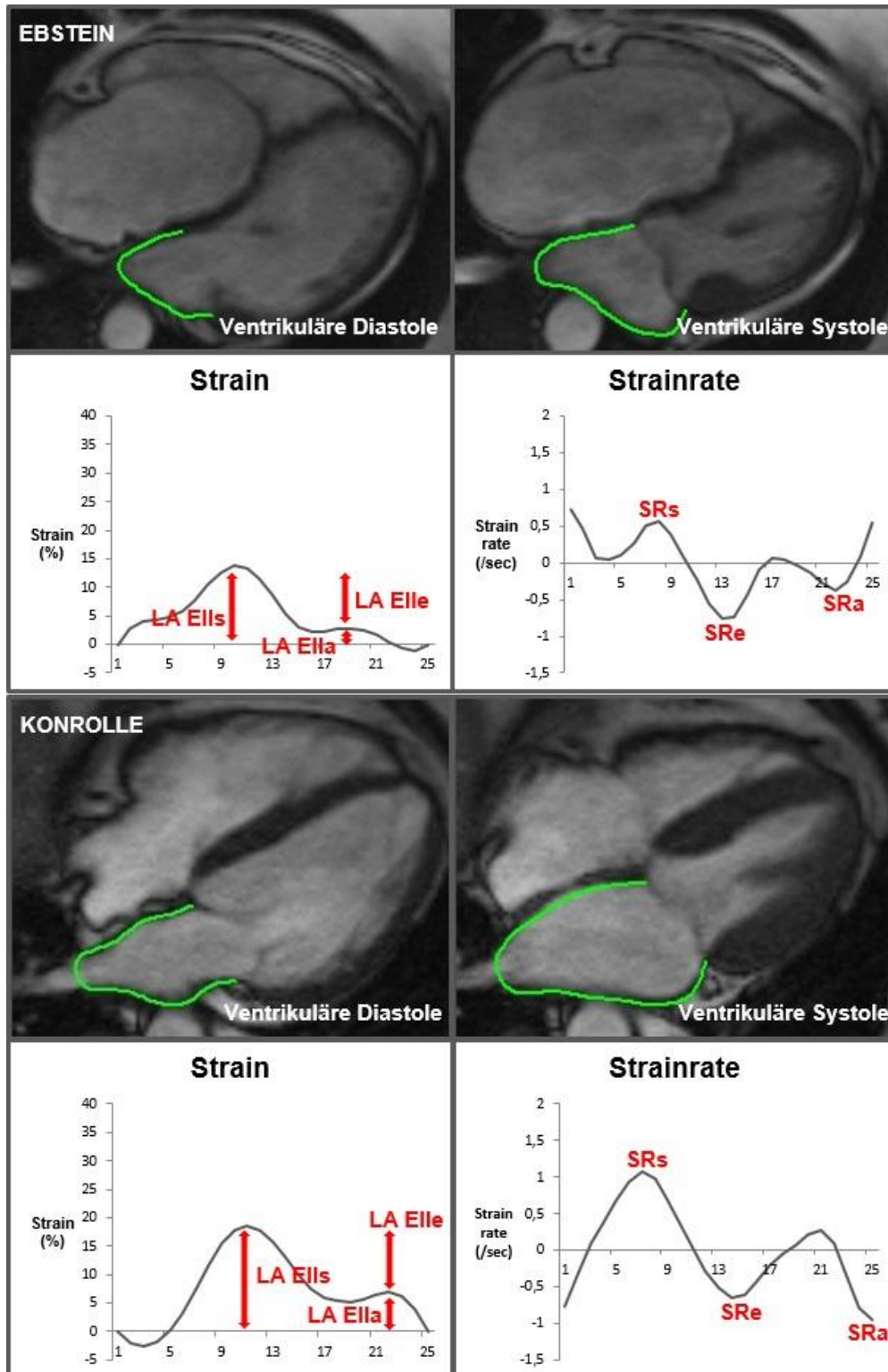


Abbildung 3: Links-atriales Feature Tracking bei einem Patienten mit Ebstein-Anomalie und einer gesunden Kontrollperson.

LA Ell: links-atrialer longitudinaler Strain; SR: Strainrate

1.3 Ziele und Fragestellungen

Die systolische und diastolische Herzinsuffizienz, also mit oder ohne erhaltener EF, sind entscheidende Faktoren der Mortalität bei kardiologischen Erkrankungen (Murray und Lopez 1997). Dabei wird in letzter Zeit gerade der Einfluss der beeinträchtigten Vorhoffunktion für die Entwicklung von Herzinsuffizienz erkannt (Hoit 2014). Mit der Anwendung von Speckle Tracking und Doppler-Echokardiographie wurde die RA Funktion bei angeborenen Herzfehlern untersucht, wie zum Beispiel bei der TOF (Abd El Rahman et al. 2014a; Hou et al. 2014) und dem Eisenmenger Syndrom (Abd El Rahman et al. 2014b), außerdem auch zur Untersuchung des pulmonalarteriellen Druckes bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Padeletti et al. 2011), bei Sportlern (Pagourelas et al. 2013) und bei Patienten mit Bluthochdruck (Tadic et al. 2014). Veränderungen und Beeinträchtigungen der LA Funktion wurden zum Beispiel im Alter (Spencer 2001), bei Vorhofflimmern (Tsai et al. 2009), diastolischer Dysfunktion des LVs (Santos et al. 2014) und Bluthochdruck (Mondillo et al. 2011) beschrieben und in geringerem Ausmaß auch bei angeborenen Herzfehlern, wie zum Beispiel bei einem ASD (Cakal et al. 2014).

Viele Patienten mit EA leiden im Laufe ihres Lebens an beeinträchtigter körperlicher Belastbarkeit aufgrund zunehmender rechtsseitiger Herzinsuffizienz (Tobler et al. 2013; Hösch et al. 2014a) sowie häufig auch einer Verminderung der LV Funktion (Goleski et al. 2014; Attenhofer Jost et al. 2006). Bis heute sind die pathophysiologischen Veränderungen, die der Verschlechterung der gesamten Herzfunktion und dem Fortschritt in die Herzinsuffizienz bei EA-Patienten zu Grunde liegen, nicht vollständig verstanden.

Vor Kurzem wurde die Durchführbarkeit (Kowallick et al. 2014) und die Reproduzierbarkeit (Kowallick et al. 2015) der LA Funktionsanalyse mittels des CMR Feature Trackings demonstriert und es zeigen sich Hinweise, dass diese neuen Deformationsparameter als prognostische Marker der Herzinsuffizienz nützlich sein könnten (Habibi et al. 2014). Diese Veränderungen der Vorhoffunktion könnten ein frühes Zeichen der Verschlechterung der Herzfunktion sein – noch vor der Beeinträchtigung des Ventrikels. Bei Patienten mit EA wurden diese Deformationsparameter bisher noch nicht untersucht. Auch das Zusammenspiel

von atrialer und ventrikulärer Funktion der rechten und linken Herzhälfte könnte eine Rolle in der Herzinsuffizienzentwicklung bei EA spielen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Vorhof- und Ventrikelfunktion bei EA-Patienten mithilfe des CMR Feature Trackings zu untersuchen und die auftretenden funktionellen Veränderungen mit dem Schweregrad der EA und klinischen Parametern für Herzinsuffizienz zu korrelieren. Mit diesen Ergebnissen erhoffen wir uns neue Einblicke in die Herzinsuffizienzentwicklung bei Patienten mit EA.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

In der Patientendatenbank der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen wurden 58 Patienten mit EA identifiziert. Definierte Ausschlusskriterien für diese Studie waren Alter unter 10 Jahren, komplexe assoziierte angeborene Herzfehler (korrigierte Transposition der großen Arterien, doppelter Aortenbogen), implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Klaustrophobie oder andere Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung. Einige Patienten brachen die Studie ab, andere lehnten die Teilnahme ab. Insgesamt 31 Patienten nahmen an der Studie teil.

Die Patienten wurden an jeweils einem Tag zwischen Januar und Juli 2013 untersucht. Das Studienprotokoll beinhaltete neben der MRT-Untersuchung eine echokardiographische Untersuchung, eine genaue Anamnese, eine gründliche körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme.

Alle Probanden wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis, im Falle der minderjährigen Probanden übernahmen dies die Erziehungsberechtigten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer 15/12/12) und entspricht den Standards für medizinische Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki.

Als Kontrollgruppe wurden 20 Probanden aus der Datenbank der Kardiologie ausgewählt, bei denen eine unauffällige CMR-Untersuchung durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter der gesunden Probanden lag bei 23,7 Jahren, 10 von ihnen waren männlich, 10 weiblich.

2.2 Untersuchungen

Alle Untersuchungen der EA-Patienten fanden im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (Vogt et al. 2014) an jeweils einem Tag statt. In der ausführlichen Anamnese wurde unter anderem nach Zeichen der Herzinsuffizienz

(Klassifikation nach NYHA) gefragt. In der körperlichen Untersuchung wurde neben Größe, Gewicht und Körperoberfläche (BSA) die Herzfrequenz gemessen. Nach einer Blutentnahme wurde im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen der BNP-Wert bestimmt.

2.3 CMR-Bildgebung

Die CMR-Untersuchung erfolgte nach gültigen Richtlinien für Patienten mit angeborenen Herzfehlern (Fratz et al. 2013). Alle Messungen erfolgten in einem 1,5 Tesla „Symphony“-Scanner der Firma Siemens (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) mit 16-Kanal-Empfangsspule im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Scanprotokoll für die EA und ohne Sedierung untersucht. Die gesamte Untersuchung dauerte pro Patient ca. 30 bis 45 Minuten.

Das Protokoll beinhaltete SSFP-Cine-Aufnahmen im 4CV und Stapel in axialer und ventrikulärer kurzer Achse und deckte damit alle Herzstrukturen und großen Gefäße ab. Eingestellt wurden dafür eine TR von 14 ms, eine TE von 2,6 ms, ein Flipwinkel von 20°, eine Schichtdicke von 5 mm, eine räumliche Auflösung von maximal 1,3 x 2,5 mm und ein paralleler Bildgebungsbeschleunigungsfaktor von 2. Es wurde eine retrospektive EKG-Triggerung mit Aufnahme von 20 – 30 Phasen pro Herzzyklus in Abhängigkeit von der Herzfrequenz verwendet. Außerdem wurden zur Bestimmung der TI 2D-through-plane Phasenkontrast-Flussmessungen im Pulmonalarterienstamm (doppelt anguliert senkrecht zu der Arterie, 1 cm distal der Pulmonalklappe) in Atemstillstand angefertigt. Die Einstellungen hierfür waren eine Auflösung von 1,7 x 1,7 x 5,5 mm, eine TR von 75,4 ms, eine TE von 3,2 ms, ein Flipwinkel von 30°, eine Kodierungsgeschwindigkeit von 130 – 450 cm/s und eine Rekonstruktion von 20 Phasen pro Herzzyklus.

2.4 Feature Tracking

Das Feature Tracking wurde mit der Software 2D Cardiac Performance Analysis MR, Version 1.1.2.36 (TomTec GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) durchgeführt.

Für die Strainwerte beider Ventrikel wurden im 4CV und für den LV zusätzlich in drei Schichten in Kurzachsenorientierung (apikal, mittventrikulär, basal) jeweils endokardiale Konturen gelegt. Für den LV wurden zusätzlich epikardiale Konturen in der kurzen Achse zur besseren Definition des radialen Strains gelegt. Diese Konturen wurden visuell in allen Bildern überprüft und gegebenenfalls bei schlechtem Erfassen der Grenzflächen korrigiert (Schuster et al. 2015a). Wenn die Qualität nicht zu verbessern war, wurde das entsprechende Segment aus der Berechnung herausgenommen, sonst wurde der Durchschnittswert aus allen Segmenten, also der globale Strain, zur weiteren Analyse verwendet. Zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit wurden die Messungen für jede Schicht und jede Herzkammer jeweils dreimal durchgeführt und der entstandene Mittelwert verwendet (Schuster et al. 2015b). Aus den Konturen des 4CVs wurde der longitudinale, aus denen der Kurzachsenbilder der radiale und circumferentielle Strain berechnet.

Bei den EA-Patienten wurde als rechter Ventrikel nur der fRV definiert. Der atrialisierte Teil des Ventrikels wurde nicht gemessen, da dies technisch mittels Feature Tracking nicht möglich ist (siehe Limitationen).

Zur Bestimmung des Vorhofsstrains wurden, entsprechend dem Vorgehen bei den Ventrikeln, endokardiale Konturen im rechten und linken Vorhof im 4CV gelegt und bei akzeptabler Qualität in allen Bildern der Durchschnittswert aller Segmente für den jeweils RA und LA longitudinalen Strain benutzt (siehe Abbildungen 2 und 3). Auch hier wurde dreimal gemessen und der Mittelwert der globalen Strainwerte zur Analyse benutzt. Zusätzlich wurde für die Vorhöfe die jeweilige Strainrate ausgewertet. Für die funktionelle Vorhofanalyse erhält man so drei Strainwerte (Ells, Elle, Ella) mit dazugehörigen Werten der Strainrate (SRs, SRe, SRa).

Wenn die Qualität der Konturverfolgung auch nach mehrfachem Korrigieren in der kompletten Schicht nicht zu verbessern war, wurde beim jeweiligen Probanden der Parameter nicht zur Analyse verwendet.

2.5 Volumetrie

Für die Messung der Ventrikelvolumina wurden die Kurzachsenstapel mit der QMass Software (Medis, Leiden, Niederlande) segmentiert, eine vorhergehende Arbeit hatte die Gleichwertigkeit gegenüber transversalen Schichten gezeigt (Hösch et al. 2014b). Endo- und epikardiale Konturen wurden hierzu für alle EA-Patienten und die gesunde Kontrollgruppe manuell in End-Diastole und End-Systole für den LV und den RV definiert. Bei den EA-Patienten wurde entlang der TK-Klappensegel für aRV und fRV getrennt gemessen und, wie beim Feature Tracking, der fRV für die volumetrischen Analysen benutzt. Aus der Segmentierung wurden das enddiastolische Volumen (EDV), das end-systolische Volumen (ESV) und die EF für beide Kammern bestimmt. Die Volumenwerte wurden auf die Körperoberfläche bezogen, dafür wurden sie durch die jeweilige BSA geteilt und dann als indizierte Werte „ESVi und EDVi“ bezeichnet.

Die Daten der Flussmessung wurden per QFlow Software (Medis, Leiden, Niederlande) ausgewertet. Der Grad der TI wurde bestimmt anhand des Schlagvolumens (SV) des fRV aus der Segmentierung und den antegraden (PAante) und retrograden (PAretro) Flussmessungen im Truncus pulmonalis und mittels folgender Formel berechnet: $TI = \left(\frac{fRV_{SV} - PA_{ante}}{fRV_{SV} - PA_{retro}} \right) \times 100$ (Fratz et al. 2012).

Die Volumetrie der Vorhöfe wurde auch mit QMass im 4CV nach der monoplanaren area-length-Methode durchgeführt (Wang et al. 1984; Whitlock et al. 2010).

Messzeitpunkte für die endokardialen Konturen waren hier neben End-Diastole (AV min) und End-Systole (AV max) auch der Moment vor der atrialen Kontraktion (AV pre-ac). Die Volumina wurden auf die BSA bezogen und als endsystolischer und enddiastolischer Volumenindex dargestellt. Entsprechend zu den drei physiologischen Komponenten der Vorhoffunktion wurden drei fraktionelle Volumenänderungen nach folgenden Formeln berechnet:

$$AEF_{total} = \left(\frac{AVi_{max} - AVi_{min}}{AVi_{max}} \right) \times 100$$

$$AEF_{passive} = \left(\frac{AVi_{max} - AVi_{pre-ac}}{AVi_{max}} \right) \times 100$$

$$AEF_{active} = \left(\frac{AVi_{pre-ac} - AVi_{min}}{AVi_{pre-ac}} \right) \times 100$$

Hierbei entspricht die totale atriale Ejektionsfraktion (AEF total) der atrialen Reservoir-Funktion, die passive atriale Ejektionsfraktion (AEF passive) der atrialen Conduit-Funktion und die aktive atriale Ejektionsfraktion (AEF active) der enddiastolischen atrialen Kontraktionsfunktion, der sogenannten Booster Pump (Hoit 2014).

Der totale Rechts/Links-Volumen-Index (R/L-Index) von Hösch et al. wurde aus den enddiastolischen Volumenwerten der Vorhöfe und Ventrikel berechnet: *R/L-Index* =

$$\frac{RA+aRV+fRV}{LA+LV} \text{ (Hösch et al. 2014b).}$$

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), Statistica (Stat Soft, North Melbourne, Australien) und IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Nach der Überprüfung der Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Werte der EA-Patienten mit denen der gesunden Probanden mit dem t-Test für normalverteilte und mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Daten verglichen. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurden berechnet, um eine mögliche Beziehung zwischen den nicht komplett normal-verteilten Funktionsindices und den klinischen Parametern und zwischen den atrialen und ventrikulären Funktionsindices zu untersuchen. Bei den Berechnungen der Korrelationen wurden die zum Teil negativen Vorzeichen der Parameter (z. B. beim RV longitudinalen Strain) weggelassen, um eine einfachere Interpretation der Korrelationsrichtung zu ermöglichen. Um die Reproduzierbarkeit zu untersuchen, wurde für die Interobserver-Variabilität das Feature Tracking für die Vorhöfe bei 10 zufällig ausgewählten Patienten und Probanden von einem zweiten Untersucher wiederholt. Für die Intraobserver-Variabilität wurden die Messungen an den gleichen 10 Patienten und Probanden nach 4 Wochen vom ersten Untersucher erneut durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit wurde berechnet mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) und mit der Analyse nach Bland-Altman (Bland und Altman 1986). Zudem wurde der Variationskoeffizient (CoV) bestimmt, definiert als

Standardabweichung (SD) der Differenzen geteilt durch den Mittelwert (Grothues et al. 2002). Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Merkmale

Von den 31 Patienten, die an der Studie teilnahmen, litt keiner zur Zeit der Untersuchung an Herzrhythmusstörungen. Bei sechs Patienten war die EA operiert worden, zweimal erfolgte eine TK-Rekonstruktion, einmal ein TK-Ersatz und zwei Patienten bekamen eine Glenn-Anastomose, ein Patient sowohl eine Glenn-Anastomose als auch eine TK-Rekonstruktion. Acht Ebstein-Patienten litten zusätzlich an einem ASD, bei sieben davon war dieser verschlossen worden (drei interventionell, vier chirurgisch). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 26,3 Jahren, 21 von ihnen waren männlich, 10 weiblich.

Das durchschnittliche Alter der 20 gesunden Probanden lag bei 23,7 Jahren, 10 von ihnen waren männlich, 10 weiblich.

3.2 Durchführbarkeit des atrialen Feature Trackings

Die Daten von 30 EA-Patienten und allen 20 gesunden Probanden wurden ausgewertet. Ein EA-Patient konnte aufgrund mangelnder Qualität der CMR-Bilder nicht mit dem Feature Tracking-Programm untersucht werden und wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Bei zwei anderen Patienten war die Qualität der Bilder für den linken Vorhof insuffizient, so dass diese von der Analyse ausgeschlossen wurden. Insgesamt konnten 85,6 % der rechts-atrialen Segmente der EA-Patienten mit der Software analysiert werden (95,8 % in der Kontrollgruppe) und 85,2 % der links-atrialen Segmente bei den EA-Patienten (93,3 % in der Kontrollgruppe). Die häufigsten Ursachen für den Ausschluss von einzelnen Segmenten aus der Analyse waren die unzureichende Tracking-Qualität im Bereich der Insertion der Pulmonalvenen oder an den basalen Enden der Kontur im Bereich der Segelklappen.

3.3 Rechts-atriale Funktion

Das RA Volumen war mit RAVi max 93 ± 73 ml/m² vs. 35 ± 9 ml/m² ($p < 0,01$) und RAVi min 53 ± 53 ml/m² vs. 16 ± 5 ml/m² ($p < 0,01$) bei den EA-Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht (siehe Tabelle 1).

	Patienten	Gesunde	p-Wert
<u>RECHTER VORHOF</u>			
<i>Volumina</i>			
RAVi max (ml/m ²)	92,68 ± 73,24	35,25 ± 8,50	<0,001
RAVi min (ml/m ²)	52,91 ± 52,52	15,63 ± 5,18	<0,001
RAVi pre-ac (ml/m ²)	53,85 ± 26,01	24,29 ± 9,33	<0,001
<i>Reservoir-Funktion</i>			
RAEF total (%)	45,51 ± 11,66	55,91 ± 8,83	0,002
RA Ells (%)	20,50 ± 9,91	28,79 ± 10,86	0,009
SRs (/sec)	0,96 ± 0,35	1,20 ± 0,42	0,037
<i>Conduit-Funktion</i>			
RAEF passive (%)	30,62 ± 10,38	32,82 ± 12,12	0,505
RA Elle (%)	14,31 ± 7,93	18,29 ± 8,85	0,094
SRe (/sec)	-0,65 ± 0,29	-0,90 ± 0,42	0,021
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
RAEF active (%)	14,89 ± 11,54	23,09 ± 11,66	0,020
RA Ella (%)	6,19 ± 4,88	10,49 ± 5,27	0,006
SRa (/sec)	-0,59 ± 0,40	-0,90 ± 0,48	0,020
<u>RECHTER VENTRIKEL</u>			
EDVi (ml/m ²)	117,54 ± 58,10	76,13 ± 16,97	< 0,001
ESVi (ml/m ²)	66,85 ± 40,00	36,22 ± 9,09	< 0,001
RVEF (%)	44,77 ± 8,33	52,99 ± 5,23	< 0,001
RV Ell (%)	-13,48 ± 6,26	-19,66 ± 3,60	< 0,001

Tabelle 1: Vergleich von volumetrischen und funktionalen Parametern der rechten Herzkammern von EA-Patienten und gesunden Probanden.

p-Wert aus der Analyse mit dem t-Test oder Mann-Whitney-U-Test, **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

RAVi: rechts-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RAEF: rechts-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RVEF: rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion

Die RA Reservoir- und Booster Pump-Funktion der Patientengruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen erhobenen Parametern signifikant verringert (siehe Tabelle 1). Die RA Conduit-Funktion der EA-Patienten zeigte nur eine verringerte Strainrate und einen Trend zu einem verringerten longitudinalen Strain.

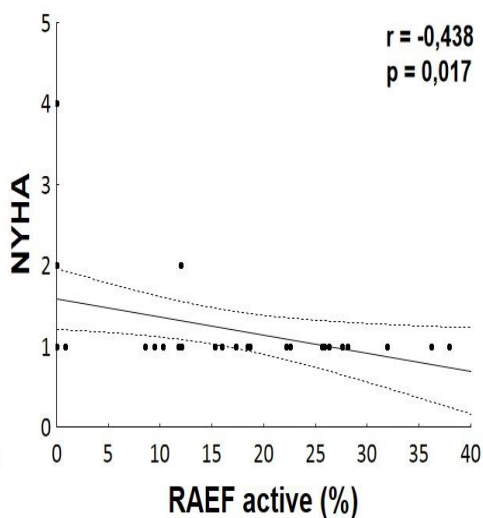
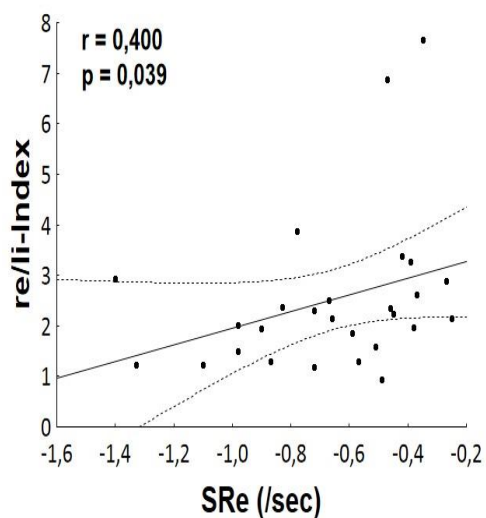
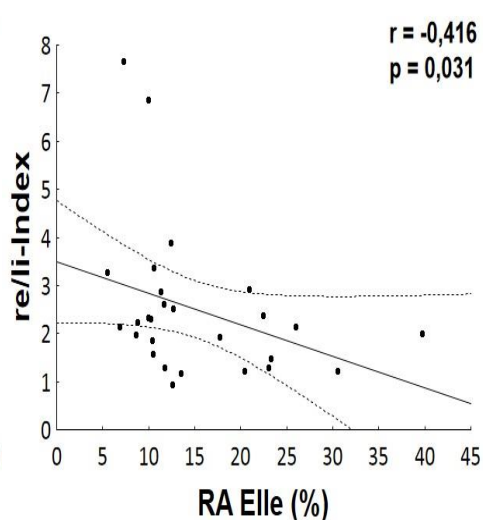
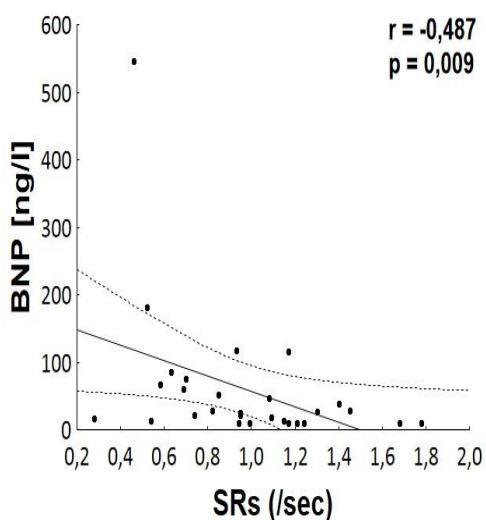
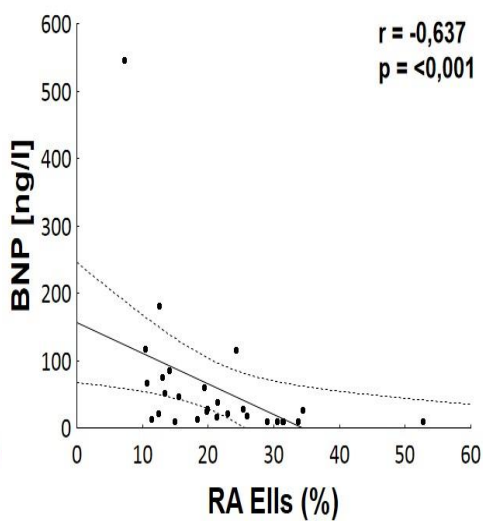
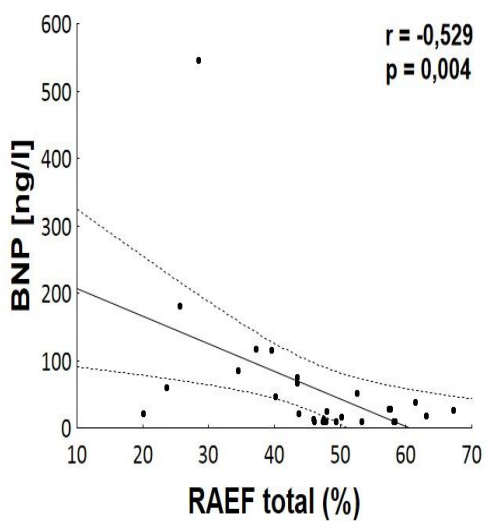
Die funktionellen Parameter der EA-Patienten zeigten eine Korrelation mit den untersuchten Herzinsuffizienzparametern (siehe Tabelle 2 und Abbildung 4). Die RA Reservoir-Funktion (RAEF total, RA Ells und SRs) korrelierte dabei signifikant mit dem BNP-Level und der NYHA-Einteilung, die RA Conduit-Funktion (RA Elle und SRe) korrelierte mit dem R/L-Index und die RA Booster Pump-Funktion (RAEF active, RA Ella und SR) korrelierte mit der NYHA-Einteilung.

	R/L-Index	NYHA	BNP
<u>RECHTER VORHOF</u>			
<i>Volumina</i>			
RAVi max	0,857 (<0,001)	0,331 (0,080)	0,309 (0,110)
RAVi min	0,781 (<0,001)	0,383 (0,040)	0,410 (0,030)
RAVi pre-ac	0,922 (<0,001)	0,442 (0,035)	0,386 (0,076)
<i>Reservoir-Funktion</i>			
RAEF total	-0,178 (0,375)	-0,483 (0,008)	-0,529 (0,004)
RA Ells	-0,449 (0,019)	-0,446 (0,015)	-0,637 (<0,001)
SRs	-0,282 (0,154)	-0,345 (0,067)	-0,487 (0,009)
<i>Conduit-Funktion</i>			
RAEF passive	-0,150 (0,456)	-0,025 (0,899)	-0,181 (0,355)
RA Elle	-0,416 (0,031)	-0,113 (0,558)	-0,516 (0,005)
SRe	-0,400 (0,039)	-0,059 (0,760)	-0,368 (0,054)
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
RAEF active	0,093 (0,646)	-0,438 (0,017)	-0,331 (0,085)
RA Ella	-0,222 (0,266)	-0,560 (0,002)	-0,420 (0,026)
SRa	-0,191 (0,341)	-0,476 (0,009)	-0,409 (0,031)
<u>RECHTER VENTRIKEL</u>			
EDVi	0,844 (<0,001)	0,011 (0,955)	0,025 (0,901)
ESVi	0,918 (<0,001)	0,155 (0,430)	0,103 (0,610)
RVEF	-0,670 (<0,001)	-0,347 (0,071)	-0,133 (0,508)
RV Ell	-0,644 (<0,001)	-0,466 (0,012)	-0,395 (0,042)

Tabelle 2: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR und Herzinsuffizienzmarkern von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

RAVi: rechts-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RAEF: rechts-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RVEF: rechts-ventrikuläre Ejektionsfunktion; R/L-Index: totaler Rechts/Links-Volumen-Index; NYHA: New York Heart Association-Klassifikation; BNP: brain natriuretic peptide



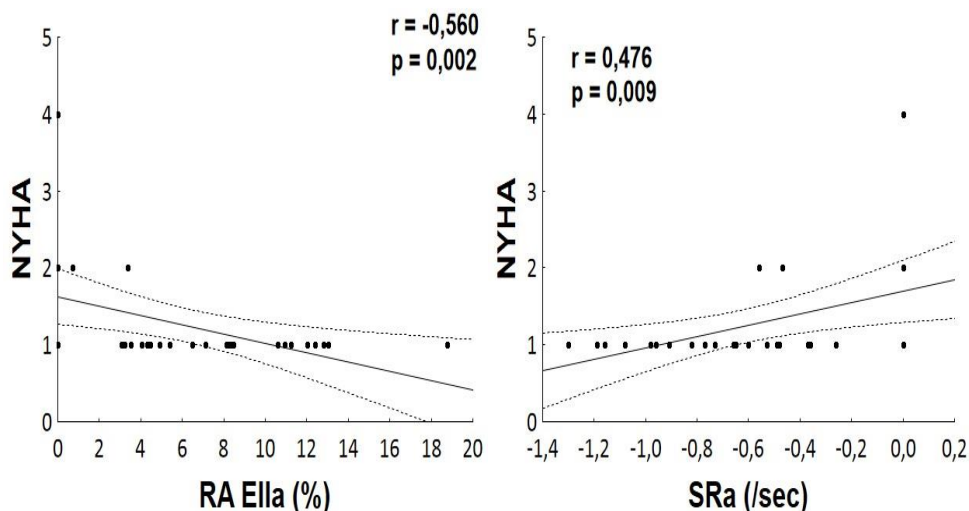


Abbildung 4: Korrelation von rechts-atrialen funktionellen Parametern und Herzinsuffizienzparametern bei Ebstein-Patienten.

r- und p-Wert aus der Korrelationsanalyse nach Spearman. Kurven stellen Regressionsbänder mit einem 95%-Konfidenzintervall dar.

RAEF: rechts-atriale Ejektionsfraktion; EII: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; R/L-Index: totaler Rechts/Links-Volumen-Index; NYHA: New York Heart Association-Klassifikation; BNP: brain natriuretic peptide

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen den RA Parametern und dem Grad der TI, abgesehen von RAVi max ($r=0,672$ ($p=0,003$)) und RAEF passive ($r=0,600$ ($p=0,011$)).

3.4 Rechts-ventrikuläre Funktion

In der EA-Patientengruppe waren die RV Volumina wie erwartet signifikant höher, während die RVEF und der RV longitudinale Strain signifikant niedriger verglichen mit den gesunden Probanden waren (siehe Tabelle 1).

Die RV Volumina und die RVEF korrelierten mit dem R/L-Index. Der RV longitudinale Strain korrelierte mit allen untersuchten Herzinsuffizienzparametern (R/L-Index, NYHA, BNP) (siehe Tabelle 2).

Wie erwartet korrelierte der Grad der TI mit dem RV Volumen.

Die Analyse der Vorhof-Ventrikel-Interaktion zeigte eine Korrelation des RV longitudinalen Strain mit der RA Reservoir- und Conduit-Funktion sowie eine Korrelation der RA Volumina mit allen RV Parametern (siehe Tabelle 3).

	EDVi	ESVi	RVEF
<i>Volumina</i>			
RAVi max	0,748 (<0,001)	0,821 (<0,001)	-0,572 (0,001)
RAVi min	0,667 (<0,001)	0,780 (<0,001)	-0,621 (<0,001)
RAVi pre-ac	0,754 (<0,001)	0,797 (<0,001)	-0,514 (0,014)
<i>Reservoir-Funktion</i>			
RAEF total	-0,063 (0,750)	-0,165 (0,402)	0,228 (0,243)
RA Ells	-0,188 (0,337)	-0,307 (0,113)	0,340 (0,076)
SRs	-0,147 (0,455)	-0,130 (0,509)	0,010 (0,960)
<i>Conduit-Funktion</i>			
RAEF passive	0,032 (0,870)	0,005 (0,980)	0,113 (0,566)
RA Elle	-0,221 (0,259)	-0,331 (0,113)	0,344 (0,073)
SRe	-0,244 (0,212)	-0,303 (0,117)	0,267 (0,169)
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
RAEF active	-0,060 (0,760)	-0,085 (0,668)	-0,010 (0,958)
RA Ella	-0,040 (0,840)	-0,125 (0,526)	0,155 (0,432)
SRa	-0,116 (0,555)	-0,161 (0,414)	0,057 (0,774)

Tabelle 3a: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

RAVi: rechts-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RAEF: rechts-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RVEF: rechts-ventrikuläre Ejektionsfunktion

	RV EII
<i>Volumina</i>	
RAVi max	-0,498 (0,007)
RAVi min	-0,649 (<0,001)
RAVi pre-ac	-0,548 (0,007)
<i>Reservoir-Funktion</i>	
RAEF total	0,553 (0,002)
RA Ells	0,660 (<0,001)
SRs	0,460 (0,014)
<i>Conduit-Funktion</i>	
RAEF passive	0,222 (0,256)
RA Elle	0,518 (0,005)
SRe	0,474 (0,011)
<i>Booster Pump-Funktion</i>	
RAEF active	0,266 (0,171)
RA Ella	0,311 (0,107)
SRa	0,365 (0,056)

Tabelle 3b: Korrelation von rechts-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

RAVi: rechts-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; RAEF: rechts-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate

3.5 Links-atriale Funktion

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den LA Volumina zwischen den EA-Patienten und der Kontrollgruppe.

Interessanterweise hatten die EA-Patienten aber im Vergleich zu den gesunden Probanden eine verringerte LA Reservoir- und Conduit-Funktion (siehe Tabelle 4).

	Patienten	Gesunde	p-Wert
<u>LINKER VORHOF</u>			
<i>Volumina</i>			
LAVi max (ml/m ²)	28,13 ± 9,93	35,23 ± 13,26	0,086
LAVi min (ml/m ²)	11,71 ± 5,86	11,96 ± 5,56	0,885
LAVi pre-ac (ml/m ²)	16,91 ± 8,01	18,72 ± 11,10	0,626
<i>Reservoir-Funktion</i>			
LAEF total (%)	59,67 ± 10,03	66,23 ± 7,13	0,018
LA Ells (%)	17,81 ± 9,45	21,06 ± 5,79	0,037
SRs (/sec)	0,74 ± 0,31	0,89 ± 0,27	0,094
<i>Conduit-Funktion</i>			
LAEF passive (%)	47,77 ± 12,43	49,10 ± 12,21	0,530
LA Elle (%)	13,14 ± 7,95	15,28 ± 5,30	0,040
SRe (/sec)	-0,76 ± 0,38	-1,08 ± 0,44	0,007
<i>Booster pump-Funktion</i>			
LAEF active (%)	11,89 ± 8,19	17,14 ± 8,95	0,143
LA Ella (%)	4,67 ± 3,38	5,78 ± 3,76	0,300
SRa (/sec)	-0,41 ± 0,32	-0,61 ± 0,35	0,047
<u>LINKER VENTRIKEL</u>			
EDVi(ml/m ²)	72,35 ± 10,42	76,60 ± 10,19	0,172
ESVi (ml/m ²)	29,64 ± 6,82	28,81 ± 8,14	0,708
LVEF (%)	59,07 ± 7,50	62,75 ± 7,67	0,281
LV Ell (%)	-15,67 ± 4,96	-18,37 ± 4,78	0,067
LV Ecc (%)	-17,61 ± 4,63	-17,81 ± 3,13	0,870
LV Err (%)	25,65 ± 9,83	28,22 ± 9,75	0,378

Tabelle 4: Vergleich von volumetrischen und funktionalen Parametern der linken Herzkammern von EA-Patienten und gesunden Probanden.

p-Wert aus der Analyse mit dem t-Test oder Mann-Whitney-U-Test, **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

LAVi: links-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LAEF: links-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; Ecc: globaler circumferentieller Strain; Err: globaler radialer Strain

Die LA Booster Pump-Funktion der EA-Patienten korrelierte mit der NYHA-Einteilung (siehe Tabelle 5).

	R/L-Index	NYHA	BNP
<u>LINKER VORHOF</u>			
<i>Volumina</i>			
LAVi max	-0,358 (0,079)	-0,076 (0,708)	-0,007 (0,975)
LAVi min	-0,175 (0,404)	0,121 (0,548)	0,029 (0,889)
LAVi pre-ac	-0,129 (0,579)	0,354 (0,098)	0,104 (0,646)
<i>Reservoir-Funktion</i>			
LAEF total	-0,159 (0,447)	-0,227 (0,255)	-0,068 (0,741)
LA Ells	-0,287 (0,164)	-0,136 (0,498)	-0,371 (0,062)
SRs	-0,284 (0,169)	-0,159 (0,428)	-0,344 (0,086)
<i>Conduit-Funktion</i>			
LAEF passive	0,005 (0,983)	0,045 (0,822)	0,074 (0,719)
LA Elle	-0,139 (0,508)	0,015 (0,940)	-0,219 (0,283)
SRe	-0,193 (0,355)	0,015 (0,940)	-0,230 (0,259)
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
LAEF active	-0,344 (0,092)	-0,167 (0,406)	0,037 (0,856)
LA Ella	-0,245 (0,237)	-0,455 (0,017)	-0,253 (0,212)
SRa	-0,156 (0,457)	-0,445 (0,017)	-0,320 (0,111)
<u>LINKER VENTRIKEL</u>			
EDVi	-0,491 (0,009)	-0,262 (0,178)	-0,007 (0,973)
ESVi	-0,099 (0,624)	0,201 (0,306)	0,107 (0,595)
LVEF	-0,376 (0,053)	-0,411 (0,030)	0,005 (0,981)
LV Ell	-0,083 (0,681)	-0,056 (0,773)	0,130 (0,509)
LV Ecc	-0,362 (0,064)	-0,298 (0,117)	-0,268 (0,169)
LV Err	0,065 (0,746)	-0,049 (0,802)	-0,071 (0,721)

Tabelle 5: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR und Herzinsuffizienzmarkern von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt**: statistisch signifikant.

LAVi: links-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LAEF: links-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfunktion; Ecc: globaler circumferentieller Strain; Err: globaler radialer Strain; R/L-Index: totaler Rechts/Links-Volumen-Index; NYHA: New York Heart Association-Klassifikation; BNP: brain natriuretic peptide

3.6 Links-ventrikuläre Funktion

Die LV Volumen- und Funktionsparameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den EA-Patienten und der Kontrollgruppe. Es gab allerdings einen starken Trend zu einem geringeren LV longitudinalen Strain in der EA-Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden ($p=0,067$) (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen EDVi und dem R/L-Index und zwischen der LVEF und der NYHA-Einteilung (siehe Tabelle 5).

Die Korrelation von links-atrialen und –ventrikulären Parametern zeigte eine Beziehung zwischen ESVi und LVEF und der atrialen Booster Pump-Funktion und den atrialen Volumina (siehe Tabelle 6).

	EDVi	ESVi	LVEF
<i>Volumina</i>			
LAVi max	-0,178 (0,384)	-0,497 (0,010)	0,575 (0,002)
LAVi min	-0,159 (0,438)	-0,309 (0,124)	0,333 (0,096)
LAVi pre-ac	-0,416 (0,054)	-0,544 (0,009)	0,424 (0,049)
<i>Reservoir-Funktion</i>			
LAEF total	0,197 (0,334)	0,160 (0,434)	-0,075 (0,716)
LA Ells	-0,180 (0,378)	-0,296 (0,141)	0,202 (0,322)
SRs	-0,077 (0,709)	-0,146 (0,475)	0,065 (0,752)
<i>Conduit-Funktion</i>			
LAEF passive	0,314 (0,118)	0,452 (0,020)	-0,377 (0,058)
LA Elle	-0,170 (0,406)	-0,244 (0,231)	0,125 (0,542)
SRe	-0,169 (0,408)	-0,209 (0,305)	0,032 (0,876)
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
LAEF active	-0,338 (0,091)	-0,579 (0,002)	0,588 (0,002)
LA Ella	-0,258 (0,203)	-0,494 (0,010)	0,484 (0,012)
SRa	-0,412 (0,036)	-0,589 (0,002)	0,438 (0,025)

Tabelle 6a: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

LAVi: links-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LAEF: links-atriale Ejektionsfraktion; Ell: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; EDVi: enddiastolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; ESVi: endsystolisches Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfunktion

	LV EII	LV Ecc	LV Err
<i>Volumina</i>			
LAVi max	0,332 (0,091)	0,449 (0,019)	-0,201 (0,314)
LAVi min	0,255 (0,199)	0,272 (0,169)	-0,150 (0,455)
LAVi pre-ac	0,457 (0,029)	0,337 (0,116)	-0,266 (0,220)
<i>Reservoir-Funktion</i>			
LAEF total	-0,077 (0,703)	-0,002 (0,990)	0,140 (0,487)
LA Ells	0,229 (0,251)	0,256 (0,197)	-0,028 (0,889)
SRs	0,160 (0,424)	0,240 (0,228)	-0,041 (0,841)
<i>Conduit-Funktion</i>			
LAEF passive	-0,370 (0,058)	-0,161 (0,422)	0,228 (0,252)
LA Elle	0,278 (0,161)	0,286 (0,148)	0,076 (0,707)
SRe	0,138 (0,492)	0,187 (0,350)	-0,091 (0,653)
<i>Booster Pump-Funktion</i>			
LAEF active	0,556 (0,003)	0,192 (0,337)	-0,167 (0,405)
LA Ella	0,334 (0,088)	0,209 (0,294)	-0,194 (0,333)
SRa	0,329 (0,094)	0,197 (0,325)	0,184 (0,357)

Tabelle 6b: Korrelation von links-atrialen und -ventrikulären Volumina und funktionalen Indices aus der CMR von EA-Patienten.

Spearman's Korrelationskoeffizient (p-Wert), **fett gedruckt:** statistisch signifikant.

LAVi: links-atriales Volumen, auf Körperoberfläche normalisiert; LAEF: links-atriale Ejektionsfraktion; EII: longitudinaler Strain; SR: Strainrate; Ecc: globaler circumferentieller Strain; Err: globaler radialer Strain

3.7 Einfluss korrekativer Chirurgie

Unabhängig von dem Ausschluss der EA-Patienten, die einen korrekativen herzchirurgischen Eingriff erhalten hatten, konnte eine signifikante Korrelation der Vorhoffunktion mit dem Stadium der Herzinsuffizienz sowohl für die Reservoir Funktion (Korrelation mit NYHA-Klassifikation, BNP-Level) als auch für die Booster Pump-Funktion (Korrelation mit der NYHA-Klassifikation) gezeigt werden. Auch auf die Beziehung zwischen der Schwere der EA (R/L-Index) und der Conduit-Funktion hatte die korrektive Chirurgie keinen Einfluss. Im Gegenzug dazu konnte die Beziehung zwischen der atrialen Booster Pump-Funktion und BNP-Level nicht für Patienten ohne einen korrekativen Eingriff nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

3.8 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit der mithilfe der monoplanaren area-length-Methode gewonnenen atrialen Volumetrie wurde überprüft und bei 10 Patienten die Ergebnisse mit der 3D-Volumetrie aus der Segmentation verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei ausreichender Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit (CoV zwischen 5,3 und 19,6%).

Die Reproduzierbarkeit der atrialen Strain- und Strainratewerte wurde sowohl für wiederholte Messungen des ersten Untersuchers (Intraobserver-Variabilität) als auch für die Messung eines zweiten Untersuchers geprüft (Interobserver-Variabilität), siehe Methodenteil. Für die Bewertung der Reproduzierbarkeit wurden der ICC und der CoV berechnet (siehe Tabellen 7 und 8) und Bland-Altman-Plots erzeugt (siehe Abbildung 5 bis 8). Die Intraobserver- (Median ICC 0,86) und die Interobserver-Variabilität (Median ICC 0,91) war für fast alle Werte hervorragend (siehe Tabellen 7 und 8) (Oppo et al. 1998).

	Mittlere Differenz ± SD [%]	CoV [%]	ICC (95% CI)
Intraobserver			
<u>RECHTER VORHOF</u>			
RA Ells	0,79 ± 3,56	16,09	0,96 (0,82-0,99)
RA Elle	1,35 ± 4,11	30,17	0,88 (0,56-0,97)
RA Ella	-0,74 ± 2,78	32,85	0,87 (0,49-0,97)
<u>LINKER VORHOF</u>			
LA Ells	2,29 ± 2,95	17,12	0,78 (0,13-0,95)
LA Elle	1,51 ± 2,80	23,08	0,82 (0,33-0,95)
LA Ella	0,77 ± 1,43	27,99	0,94 (0,74-0,98)
Interobserver			
<u>RECHTER VORHOF</u>			
RA Ells	0,04 ± 3,14	13,96	0,97 (0,88-0,99)
RA Elle	-0,07 ± 2,01	15,52	0,97 (0,88-0,99)
RA Ella	-0,66 ± 2,51	27,39	0,90 (0,60-0,97)
<u>LINKER VORHOF</u>			
LA Ells	-0,96 ± 2,22	11,77	0,93 (0,73-0,98)
LA Elle	0,19 ± 3,20	24,99	0,86 (0,42-0,97)
LA Ella	-1,15 ± 2,15	35,46	0,85 (0,44-0,96)

Tabelle 7: Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für atriale Strainwerte.

SD: Standardabweichung, CoV: Coefficient of Variation, ICC: Intraclass Correlation Coefficient, CI: Konfidenzintervall, Ell: Strain

	Mittlere Differenz ± SD [/sec]	CoV [%]	ICC (95% CI)
Intraobserver			
<u>RECHTER VORHOF</u>			
RA SRs	0,06 ± 0,22	20,27	0,87 (0,48-0,97)
RA SRe	-0,05 ± 0,18	28,90	0,91 (0,63-0,98)
RA SRa	-0,03 ± 0,21	24,99	0,83 (0,30-0,96)
<u>LINKER VORHOF</u>			
LA SRs	0,08 ± 0,20	27,60	0,54 (0-0,88)
LA SRe	-0,04 ± 0,19	23,38	0,85 (0,39-0,96)
LA Ella	-0,07 ± 0,13	25,97	0,73 (0,06-0,93)
Interobserver			
<u>RECHTER VORHOF</u>			
RA SRs	-0,03 ± 0,12	10,51	0,98 (0,91-0,99)
RA SRe	-0,02 ± 0,17	28,36	0,80 (0,16-0,95)
RA SRa	0,01 ± 0,17	20,03	0,91 (0,62-0,98)
<u>LINKER VORHOF</u>			
LA SRs	-0,02 ± 0,18	23,00	0,83 (0,26-0,96)
LA SRe	0,05 ± 0,12	13,89	0,95 (0,81-0,99)
LA SRa	0,06 ± 0,10	17,00	0,85 (0,41-0,96)

Tabelle 8: Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für atriale Strainratewerte.

SD: Standardabweichung, CoV: Coefficient of Variation, ICC: Intraclass Correlation Coefficient, CI: Konfidenzintervall, SR: Strainrate

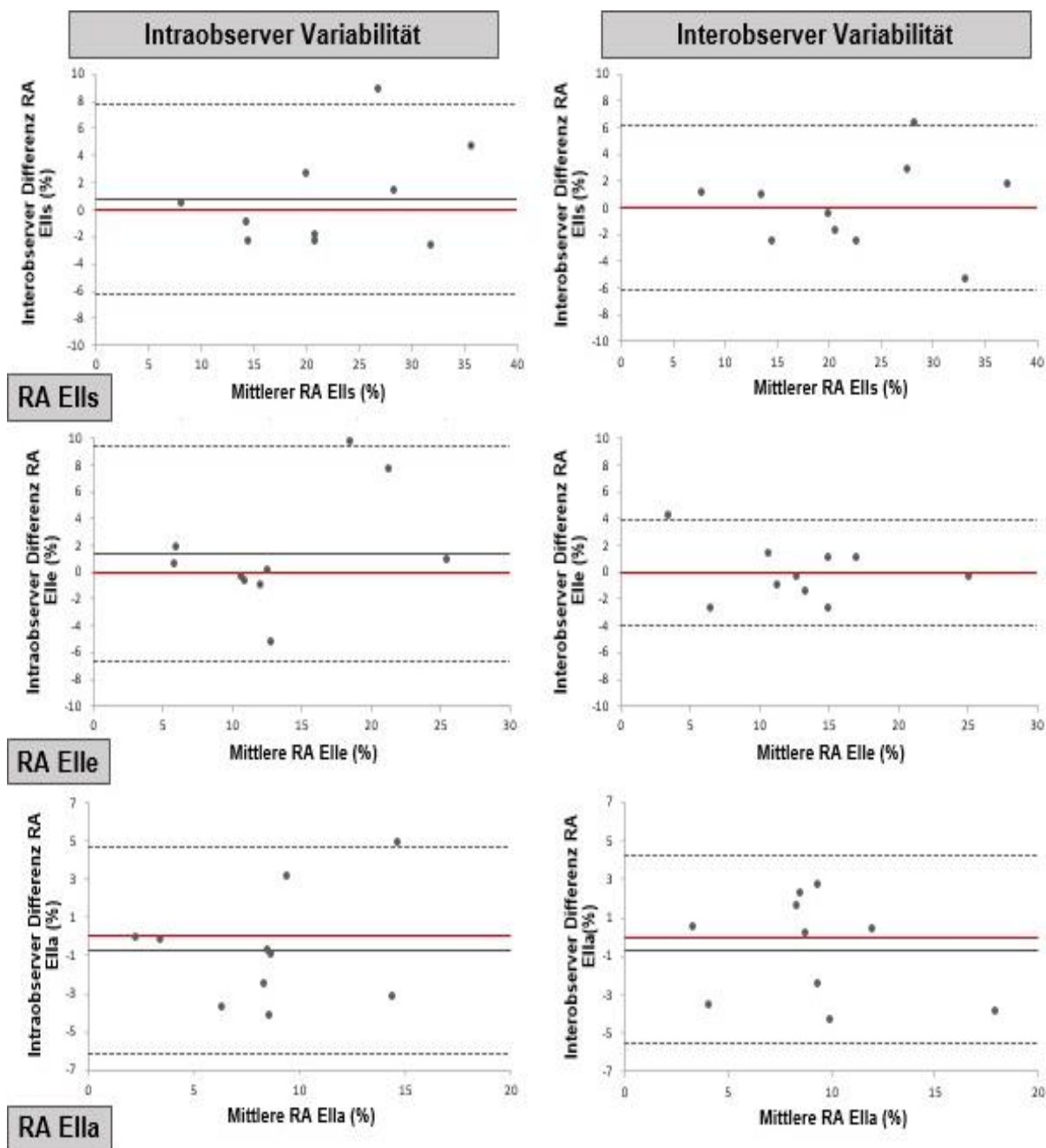


Abbildung 5: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für den rechts-atrialen Strain.

Die durchgezogene schwarze Linie entspricht der mittleren Differenz, die gestrichelten Linien geben die Übereinstimmungsgrenzen (Mittlere Differenz ± 2 SD) an.

RA Ell: rechts-atrialer longitudinaler Strain

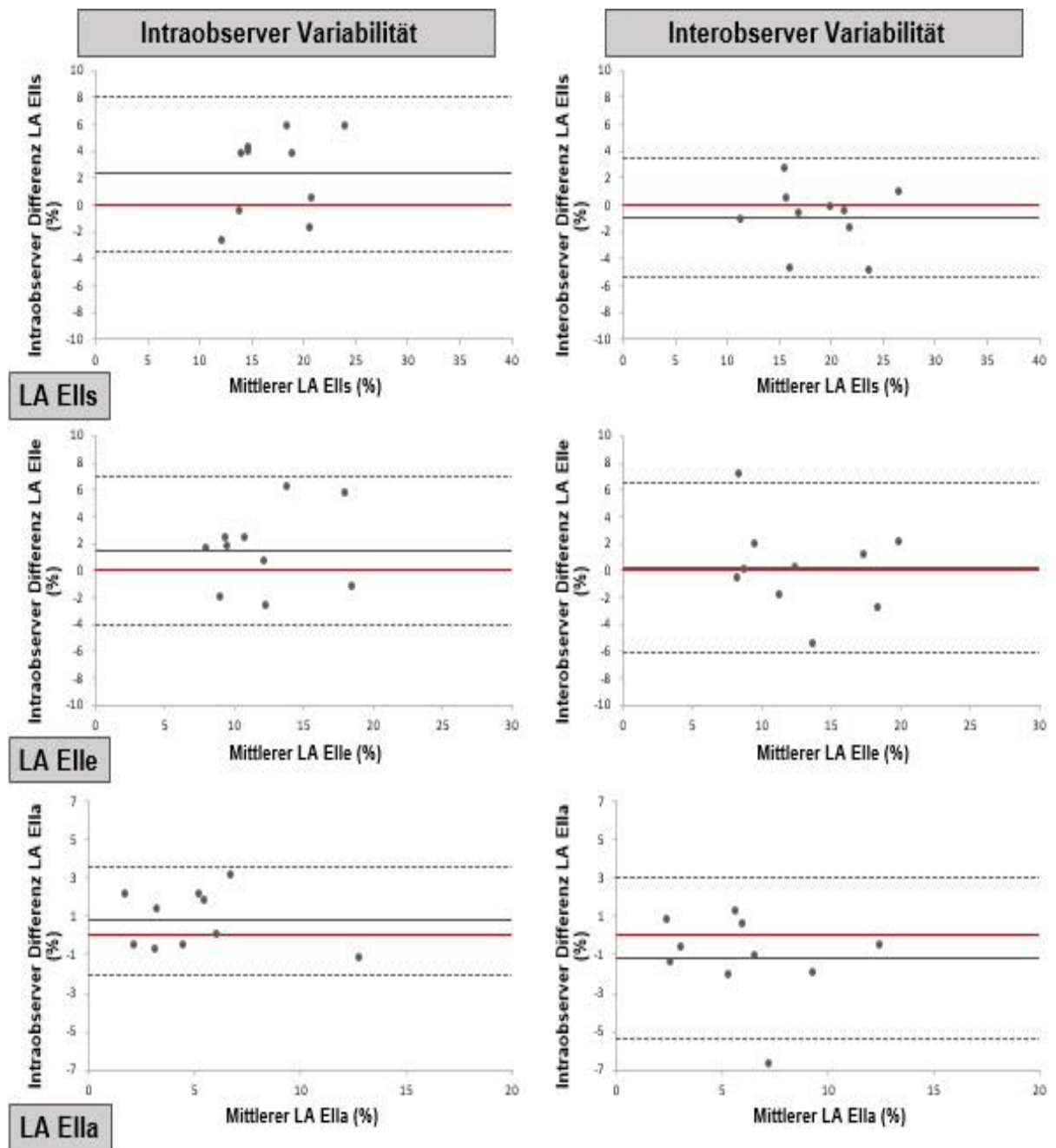


Abbildung 6: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für den links-atrialen Strain.

Die durchgezogene schwarze Linie entspricht der mittleren Differenz, die gestrichelten Linien geben die Übereinstimmungsgrenzen (Mittlere Differenz ± 2 SD) an.

LA Ell: links-atrialer longitudinaler Strain

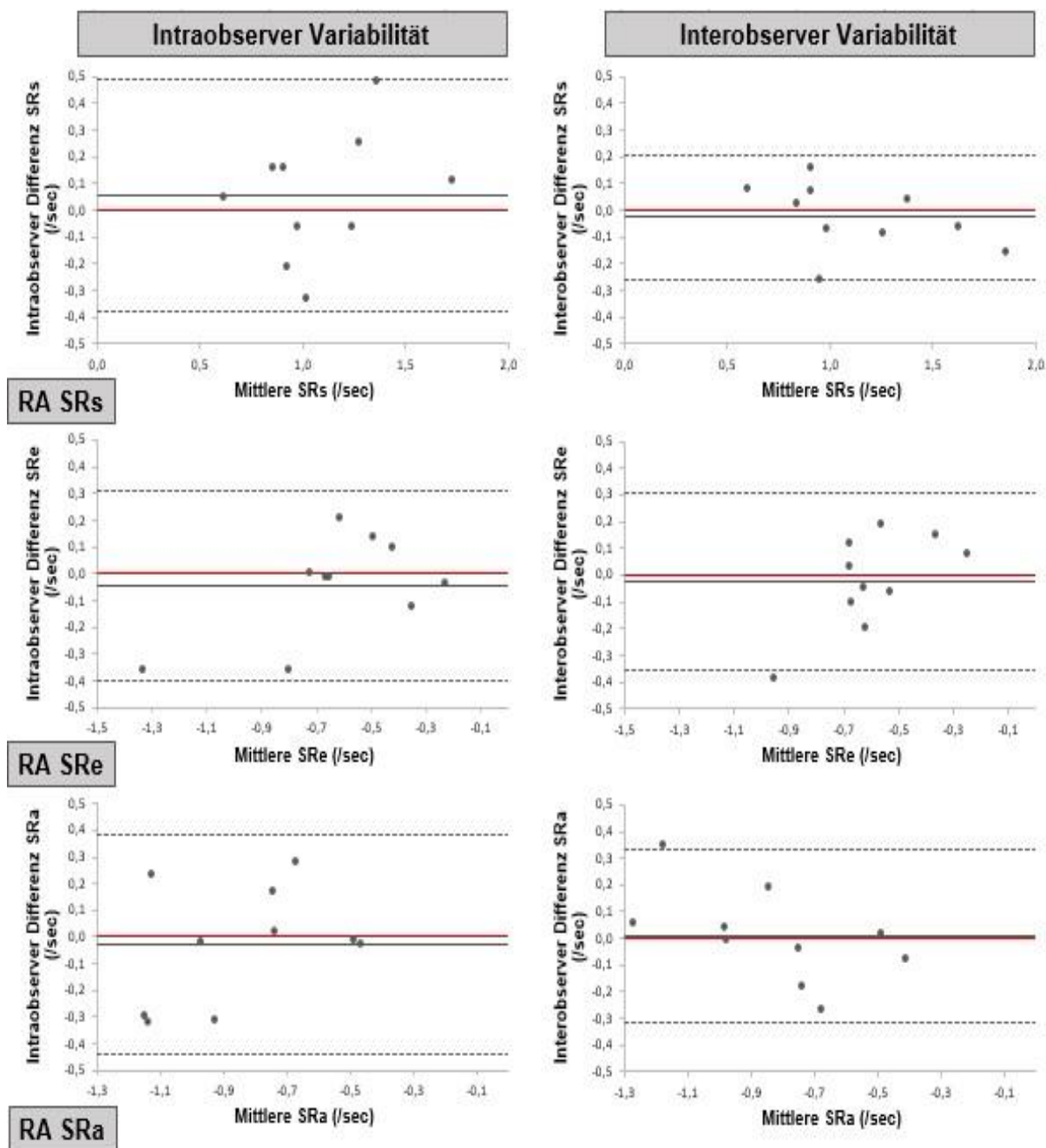


Abbildung 7: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für die rechts-atriale Strainrate.

Die durchgezogene schwarze Linie entspricht der mittleren Differenz, die gestrichelten Linien geben die Übereinstimmungsgrenzen (Mittlere Differenz ± 2 SD) an.

RA SR: rechts-atriale Strainrate

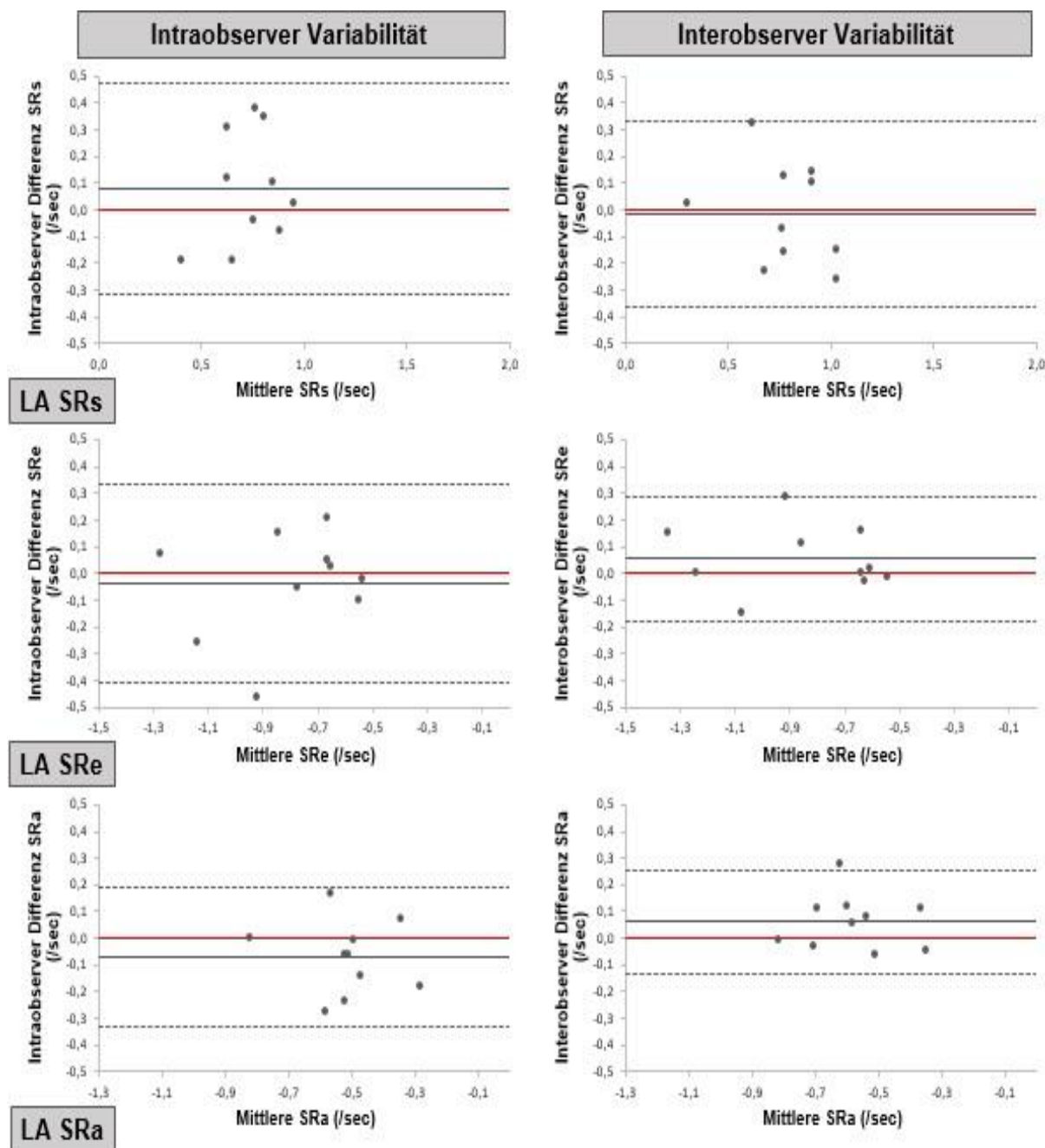


Abbildung 8: Bland-Altman-Plots für die Intra- und Interobserver-Variabilität für die links-atriale Strainrate.

Die durchgezogene schwarze Linie entspricht der mittleren Differenz, die gestrichelten Linien geben die Übereinstimmungsgrenzen (Mittlere Differenz ± 2 SD) an.

LA SR: links-atriale Strainrate

4 Diskussion

Diese Studie ermöglicht neue Einsichten in die atriale und ventrikuläre Funktion von Patienten mit EA und ist unseres Wissens die erste Studie, in der eine quantitative Auswertung der atrialen Funktion bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie mittels CMR-basiertem Feature Tracking erfolgte.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vor allem die RA und RV Funktion vermindert. Die Korrelationsanalyse zwischen der RA Funktion und den Herzinsuffizienzparametern offenbarte interessante Zusammenhänge. EA-Patienten in höheren Herzinsuffizienzstadien (erkennbar an höheren BNP-Werten und einer höheren NYHA-Klasse) zeigten eine schlechtere RA Reservoir-Funktion. Patienten mit einer schwereren Ausprägung der EA (erkennbar am R/L-Index) präsentierten sich mit einer reduzierten RA Conduit-Funktion. Diese Zusammenhänge waren unabhängig davon, ob die Patienten vorher einen korrekiven herzchirurgischen Eingriff erhalten hatten, weswegen diese Ergebnisse auch auf ein heterogenes EA-Patientenkollektiv anwendbar sind.

Zusätzlich zu der Verschlechterung der RA Funktion zeigte sich auch die LA Funktion bei den EA-Patienten beeinflusst, wenn auch in einem geringeren Ausmaß. Es fiel auf, dass - während nur die LA Reservoir- und Conduit-Funktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert waren - die LA Booster Pump-Funktion eine signifikante Korrelation zu Herzinsuffizienzmarkern (der NYHA-Klasse) zeigte. Da auch beim RA eine Beziehung zwischen der reduzierten RA Booster Pump-Funktion und dem NYHA-Stadium auffiel, könnte dies für die Relevanz der aktiven Komponente der atrialen Auswurfphase als kompensatorischer Mechanismus während der Herzinsuffizienzentwicklung sprechen (Melenovsky et al. 2007).

Während die volumetrische RV Funktion bei EA (zum Beispiel die EF) zwar niedriger als in der Kontrollgruppe, aber mit durchschnittlich ca. 45 % noch im niedrig normalen Bereich war, zeigte sich der RV longitudinale Strain schon signifikant verringert und korrelierte mit allen hier untersuchten Herzinsuffizienzparametern.

Die links-ventrikuläre Funktion war normal und zeigte nur einen nicht-signifikanten Trend zu einem erniedrigten LV longitudinalen Strain.

Unsere Daten legen die Vermutung nahe, dass die Einschränkung der RA Funktion der RV Dysfunktion bei Patienten mit EA vorausgehen könnten und deswegen bei der Einschätzung der Krankheitsschwere mit bedacht werden sollten. Zudem klassifiziert sich der RV longitudinale Strain als früher und sensitiver Marker für die RV Dysfunktion.

4.1 Rechtsherzfunktion

Infolge der fehlgebildeten TK steht das rechte Herz bei der EA im Zentrum des Interesses. Standardparameter für die RV Funktion in der CMR wie die Volumetrie und die RV EF (ebenso wie die LV EF) korrelieren nicht sehr gut mit der Leistungsfähigkeit und den Herzinsuffizienzparametern der Patienten (Hösch et al. 2015). Auch in unserer Studie fehlte eine signifikante Korrelation zwischen den RV Volumina und der RV EF mit der NYHA-Klasse und dem BNP-Wert, während der RV longitudinale Strain signifikant mit der NYHA-Klasse und dem BNP-Wert und einigen Messungen der RA Funktion, insbesondere mit der RA Reservoir-Funktion, korrelierte (siehe Tabellen 2 und 3b).

Wenn in der Echokardiographie oder im CMR die Kontraktion des rechten Herzens bei Patienten mit EA betrachtet wird, fällt dem Untersucher normalerweise eine veränderte Funktion auf, welche schwierig zu quantifizieren ist und als Dyssynchronie des interatrialen und basalen ventrikulären Septums beschrieben werden kann. Die Quantifizierung der RA Funktion bei angeborenen Herzfehlern erfährt zunehmendes Interesse (Kutty et al. 2015). Aus Studien mit CMR oder Echokardiographie gibt es Hinweise auf eine verringerte RA Funktion bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit Rechtsherzbeteiligung wie etwa bei der TOF (Hui et al. 2004; Riesenkampff et al. 2014) oder beim ASD (Cakal et al. 2014). Eine CMR-Studie von Riesenkampff et al. zeigte eine reduzierte RA Reservoir- und eine erhöhte Conduit-Funktion bei TOF-Patienten mit höhergradiger Pulmonalklappeninsuffizienz und großem RV EDVi. TOF-Patienten mit moderater Pulmonalregurgitation hatten hingegen eine fast normale RA Funktion (Riesenkampff et al. 2014). Luijnenburg et al. demonstrierten, dass in operativ

korrigierten TOF-Patienten eine moderate RV Dilatation mit einer abnormalen biatrialen Funktion assoziiert ist. Zudem war eine reduzierte RA Booster Pump-Funktion mit einem verschlechterten klinischen Zustand der Patienten assoziiert (Luijnenburg et al. 2013).

Zum ersten Mal konnten wir diese Ergebnisse bei EA-Patienten bestätigen: RA Reservoir- und Booster Pump-Funktion waren in unserer Studie vermindert und die verringerte Booster Pump-Funktion war assoziiert mit einer höheren NYHA-Klasse und einem erhöhten BNP-Wert.

Vorangegangene experimentelle Studien mit Hunden haben eine Verbindung zwischen verminderter RA Reservoir-Funktion, hohem RV Druck und geringerem kardialen Auswurf gezeigt (Gaynor et al. 2005). In unserem Kollektiv aus EA-Patienten kann man die reduzierte RA Reservoir-Funktion vielleicht ebenfalls als Maß für verringerten Auswurf werten. Die Korrelation von reduzierter RA Reservoir- und Booster Pump-Funktion mit einer höheren NYHA-Klasse stützt diese Idee und ist übereinstimmend mit Luijnenburgs Beobachtungen bei klinisch beeinträchtigten TOF-Patienten (Luijnenburg et al. 2013).

Die in der vorliegenden Studie gezeigte Korrelation des R/L-Index mit dem RA und RV Strain, bei fehlender Korrelation mit der volumetrisch bestimmten RA EF, legt nahe, dass die Strainmessung mittels CMR Feature Tracking möglicherweise als sensitivere Methode geeignet sein könnte für die klinische Verlaufskontrolle und das Management von EA-Patienten. Die Verringerung des RV longitudinalen Strain und dessen signifikante Korrelation mit allen Herzinsuffizienzparametern ist zudem ein Hinweis darauf, dass die RV Funktion bei EA-Patienten schon klinisch relevant verändert sein könnte, bevor diese Veränderung mit Standardparametern wie der RV EF erkennbar ist.

Die Koppelung von RA und RV Funktion ist bei operativ korrigierten TOF-Patienten beschrieben und über eine Assoziation von RA und RV Strain-Werten aus echokardiographischem Speckle Tracking belegt (Abd El Rahman et al. 2014a). In Zusammenschau der hier beschriebenen Veränderungen liegt die Vermutung nahe, dass die Herzinsuffizienzentwicklung in der EA mit einer verringerten RA Funktion beginnt, woraufhin die verminderte longitudinale RV Funktion (z.B. im Rahmen des verminderten RV longitudinalen Strains in unserer Patientengruppe) folgt und später eventuell zu einer Dysfunktion des linken Herzens beiträgt. Die Analyse der RA-RV-

Interaktion in unserer Patientenkohorte zeigte eine positive Korrelation des RV EII mit der RA Reservoir- und Conduit-Funktion und unterstützt damit diese Hypothese.

Eine erhöhte RA Vorlast bei den EA-Patienten könnte die funktionelle Beeinträchtigung des rechten Vorhofs erklären. Als Mechanismus kommt hier die Frank-Starling-Beziehung mit einer Überdehnung der atrialen Muskelfasern in Betracht (Kockskemper et al. 2008). Das erhöhte maximale RA Volumen und die erniedrigte RA EF in unserer Kohorte von EA-Patienten unterstützen diese Theorie. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die volumetrischen Parameter (RAVI max und RA EF) die einzigen waren, die eine signifikante Korrelation mit dem Grad der TI zeigten.

Letztendlich beschreibt der Strain den Grad der Kontrahierbarkeit und Dehnbarkeit der Myofibrillen. Eine Beziehung zwischen Strain und Frank-Starling-Mechanismus wurde unter anderem gezeigt in einem rechnerischen Modell für die kardiale Resynchronisationstherapie (Niederer et al. 2011), in einem Mausmodell für die Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (Costandi et al. 2006) und in einer Studie bei Patienten nach Myokardinfarkt mittels CMR (Marcus et al. 1997). Folglich könnten der longitudinale Strain des RA und des RV einen Marker für myokardiale Volumenbelastung in Vorhof und Ventrikel mit direktem Einfluss auf den Frank-Starling-Mechanismus auch bei EA-Patienten darstellen. Der R/L-Index (als Marker für die Schwere der EA), die NYHA-Klassifikation (als subjektiver Marker für die Herzinsuffizienz) und andere, objektivere Herzinsuffizienzparameter wie der BNP-Wert oder Parameter aus der Spiroergometrie scheinen verschiedene Punkte im Spektrum der EA-assoziierten Herzinsuffizienz zu beschreiben. Eine Verschiebung der optimalen Vorlast und myokardialen Vordehnung auf der Frank-Starling-Kurve hin zu ungünstigeren Bedingungen könnte eine Verschlechterung der myokardialen Funktion über die Zeit erklären. Studien von Kyhl et al. und Cioffi et al., welche die Veränderungen der RA Deformation bei Patienten mit Rechtsherzbelastung mit dem Einfluss des Frank-Starling-Mechanismus auf die Füllung des Vorhofs erklären, verfolgen einen ähnlichen Erklärungsansatz (Kyhl et al. 2013; Cioffi et al. 2007).

4.2 Linksherzfunktion

Es gibt Hinweise darauf, dass die gestörte Rechtsherzfunktion die Funktion des linken Herzens bei Patienten mit EA negativ beeinflusst. Galeski et al. haben mit Standardparametern der Echokardiographie (die LV EF und die „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE), als Maß der RV Funktion in der Echokardiographie) eine enge Beziehung zwischen der systolischen RV und LV Funktion demonstriert (Galeski et al. 2014). Auch in unserer Studie war die LA Funktion bei den untersuchten EA-Patienten ebenfalls beeinträchtigt (wenn auch in einem geringeren Maße als die des RA). Die systolische LV Funktion war zwar noch normal, zeigte aber einen Trend zur Verringerung des LV longitudinalen Strains. Die systolische LV Funktion in unserer Patientengruppe zeigte sich zwar im unteren normalen Bereich, LA Reservoir- und Conduit-Funktion waren allerdings bereits vermindert, was ein frühes Zeichen einer diastolischen Dysfunktion darstellen könnte. Diese Beobachtungen decken sich mit Inais Beschreibung einer diastolischen Dysfunktion bei EA mit erhaltener LV EF (Inai et al. 2004) und mit Studien zur LA Funktion und Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion (HFpEF) bei Patienten mit normal konfigurierterm Herzen (Melenovsky et al. 2007). Interessanterweise waren zwar die LA Reservoir- und Conduit-Funktionen der EA-Kohorte in unserer Studie verringert, die LA Booster Pump-Funktion allerdings zeigte die signifikante Korrelation mit der Schwere der Herzinsuffizienz (ebenso wie die RA Booster Pump-Funktion). Eine beeinträchtigte LA Kontraktionsfunktion wurde bei der HFpEF als ein möglicher Mechanismus für eine globale Verschlechterung der Herzfunktion beschrieben (Melenovsky et al. 2007) und sie scheint außerdem an der globalen Herzinsuffizienz beteiligt zu sein, was auch in unseren Ergebnissen deutlich wird.

Wie bereits diskutiert, spielt bei der EA nicht nur die longitudinale Funktion und Interaktion des Herzens (atrio-ventrikulär), sondern auch die transversale (interatrial und interventrikulär) eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Krankheit und bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz und lässt sich mit dem R/L-Index beschreiben (Hösch et al. 2014b). BNP und Hämatokrit sind zusätzliche Parameter des Krankheitsstadiums und korrelieren mit Parametern aus der Bildgebung (Hösch et al. 2015). Mehrere Studien haben über eine LV Dysfunktion bei EA-Patienten berichtet und unterschiedliche mögliche Erklärungen für ein Linksherzversagen

präsentiert: Beeinträchtigung des LV durch den vergrößerten RV, eine Störung der rechtsventrikulären circumferentiellen Faserkontinuität im Bereich des interventrikulären Septums (Goleski et al. 2014; Benson et al. 1987), Veränderungen der Druckgrenzen zwischen LV und aRV und fRV (Hurwitz 1994), RV Volumenüberladung mit TI und Pulmonalklappeninsuffizienz und darauf folgender verminderter LV Füllung und LV EF (Louie et al. 1995) und die diastolische LV Dysfunktion mit verringerter E/A-Beziehung, verlängerter isovolumetrischer Entspannungsphase und erhaltener LV EF aus echokardiographischen Doppler-Messungen (Inai et al. 2004).

Während in anderen Studien eine verminderte systolische LV Funktion bei EA-Patienten beschrieben wurde (Goleski et al. 2014; Attenhofer Jost, C H et al. 2005b), konnten wir diese Beobachtungen in unserem Kollektiv nicht reproduzieren. Allerdings zeigte sich in unserer Studie ein starker Trend zur Verminderung des LV longitudinalen Strains in der Patientengruppe, trotz erhaltenen volumetrischen Dimensionen und Funktionen. Dies scheint eine wichtige Beobachtung zu sein in Anbetracht früherer Studien, die zeigen konnten, dass der longitudinale Strain aus dem echokardiographischen Speckle Tracking stärkere prognostische Konsequenzen für die Entwicklung von ungünstigen kardialen Ereignissen hat, als die bewährteren Parameter, wie z.B. die EF (Stanton et al. 2009). Vor Kurzem konnten diese Beobachtungen in zwei Studien mit CMR Feature Tracking bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und TOF-Patienten reproduziert werden (Buss et al. 2015; Orwat et al. 2016). Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit bezüglich des LV longitudinalen Strains könnten das Entstehen einer frühen LV Kardiomyopathie repräsentieren, vor allem, wenn man das heterogene Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bedenkt, mit einer Bandbreite von sehr schweren Erkrankungen bis hin zu fast normalen Herzen. Der LV longitudinale Strain kann ein wichtiger Parameter im klinischen Management sein, der schon in frühen Stadien der Herzinsuffizienzentwicklung bei EA beeinträchtigt sein kann und damit wichtige prognostische Informationen erbringen könnte.

4.3 Herzinsuffizienzentwicklung

Basierend auf unseren Beobachtungen aus der kardialen Bildgebung in dieser kleinen Kohorte von EA-Patienten haben wir eine mögliche Sequenz für die Herzinsuffizienzentwicklung bei EA entwickelt.

Bei den EA-Patienten liegt eine missgebildete und nach apikal versetzte TK vor, einhergehend mit einer Insuffizienz der Klappe. Der hierdurch bedingte vermehrte Rückstrom in den RA führt zu einer Dilatation desselben und einem Anstieg des RA Drucks. Erklärt durch den Frank-Starling-Mechanismus mit Überdehnung der Myofibrillen beginnt damit die Funktionseinschränkung des RA. Dieses kann durch den bildgebend dargestellten Abfall des RA Strains nachvollzogen werden. Durch die verschlechterte RA Funktion steigen wiederum die Vorlast und der intraatriale Druck und ein Kreislauf der Funktionsverschlechterung beginnt.

Irgendwann wird durch die eingeschränkte RA Funktion auch der RV in Mitleidenschaft gezogen. Es kommt auch hier zu einer zunehmenden Dilatation und -ebenfalls über den Frank-Starling-Mechanismus begründet- über eine Überdehnung des Myokards und vermehrter Vorlast zu einer Verringerung der RV Funktion. Dies ist der Zeitpunkt, an dem man bei den EA-Patienten einen verminderten RV longitudinalen Strain nachweisen kann, im weiteren Verlauf dann auch eine eingeschränkte rechts-ventrikuläre EF.

Verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel die Beeinträchtigung durch den dilatierten RV, die unphysiologische Bewegung des Septums in Richtung des linken Ventrikels oder auch die verminderte links-ventrikuläre Vorlast, führen zu einer Beeinträchtigung der Linksherzfunktion. Der im Verlauf der Erkrankung auftretenden Beeinträchtigung der LA Funktion folgt im Endstadium der Erkrankung die Beeinträchtigung der LV Funktion mit dem klinischen Bild der Globalherzinsuffizienz. Bei den Parametern aus der Bildgebung fällt so zuerst ein verminderter LA Strain, dann ein verminderter LV Strain und am Ende im Rahmen des globalen Herzversagens auch eine verminderte LV EF auf.

4.4 Studienlimitationen

Da unsere Studie an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde und die EA eine seltene Erkrankung aus der Gruppe der angeborenen Herzfehler ist, war die Gesamtzahl der Patienten mit 31 nicht sehr hoch. Zudem besteht bei den Erkrankten eine sehr große Heterogenität, was die Ausprägung der Fehlbildung angeht, so dass nur wenige Patienten in unserer Studie eine höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) aufwiesen. Größere Multicenter-Studien sind hier erforderlich, um unsere Beobachtungen bezüglich der Herzinsuffizienzentwicklung bei den EA-Patienten zu bestätigen und in die klinische Versorgung von EA-Patienten einfließen zu lassen.

Die RA Conduit-Funktion, welche das passive Durchströmen des Blutes in den RV in der frühen ventrikulären Diastole beschreibt, korreliert bei unseren untersuchten EA-Patienten nur inkonsistent mit den Herzinsuffizienzmarkern. Dies könnte der funktionellen Rolle des aRV geschuldet sein. Da der aRV der EA-Patienten allerdings vom funktionellem RV nur durch die Segel der fehlgebildeten TK abgegrenzt wird und das CMR-FT-Programm nur myokardiale Grenzen verfolgen kann, gestaltet sich die funktionelle Analyse des aRV mit der FT-Software technisch unmöglich.

Da es bei dieser Erkrankung zu großen Variationen des RA und RV enddiastolischen Druckes kommt und wir keine Ergebnisse aus invasiven Messungen hatten, können wir hinsichtlich eines Einflusses dieser Variablen keine Aussage treffen. Außerdem konnten wir auch altersbedingte Veränderungen der atrialen Funktion im Laufe des Lebens (Kutty et al. 2013a) aufgrund der geringen Fallzahlen nicht in unsere Auswertung mit einbeziehen.

5 Zusammenfassung

Die Vorhof- und Ventrikelfunktion sind im klinischen Alltag bei der Ebstein'schen Anomalie aufgrund der Komplexität der Erkrankung derzeit noch nicht ausreichend quantifizierbar. Somit fehlen Parameter zur Abschätzung der Prognose und für das klinische Management der Patienten. In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die relativ neue Technik des CMR-basierten Feature Tracking geeignet ist, diese Parameter zu bestimmen.

Das Feature Tracking-Programm berechnet die Verkürzung des Myokards aus CMR-Cine-Bildern als Strain und lässt damit eine bessere Beurteilung der bisher visuell schwierig zu bewertenden kontraktiven Funktion des Herzens quantitativ zu.

Wir haben die atrialen und ventrikulären Deformationsparameter der EA-Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und zudem mit klinischen Herzinsuffizienzparametern korreliert, um Rückschlüsse auf die Aussagekraft dieser Parameter zu erhalten.

Die untersuchten Patienten mit EA zeigten im Vergleich zu den Gesunden eine deutlich verringerte Funktion des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels. Die verminderte kontraktile Funktion von RA und RV bei den EA-Patienten zeigte eine signifikante Korrelation mit den untersuchten Herzinsuffizienzparametern. Interessanterweise präsentierte sich auch eine eingeschränkte Funktion des linken Vorhofes, während beim linken Ventrikel nur ein Trend in Richtung einer verringerten systolischen quantitativen Funktion beobachtet werden konnte und eine Erklärung für die mehrheitlich kompensierte Herzinsuffizienzsymptomatik der Studienkohorte widerspiegeln könnte. Die Ergebnisse unserer Studie lassen annehmen, dass diese neuen Deformationsparameter früher eine Dysfunktion anzeigen als die „klassischen“ CMR-Funktionsparameter wie z.B. die EF. Damit könnten sie geeignet sein, eine Rolle im klinischen Management der EA-Patienten zu spielen, zum Beispiel bei der immer noch schwierigen Entscheidung für den besten Zeitpunkt für eine Korrektur-OP. Um herauszufinden, wie die neuen Parameter in der Klinik eingesetzt werden können, um gezieltere Therapie- und Operations-Indikationen zu stellen und damit bestenfalls auf lange Sicht die

Prognose der EA-Patienten zu verbessern, benötigen wir weitere und größere (Multi-Center-) Studien mit Follow-Up.

6 Literaturverzeichnis

Abd El Rahman M, Raedle-Hurst T, Rentzsch A, Schäfers H, Abdul-Khaliq H (2014a): Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Cardiol Young* 25, 1254–1262

Abd El Rahman M, Rentzsch A, Scherber P, Mebus S, Miera O, Balling G, Böttler P, Dubowy K, Farahwaschy B, Hager A et al. (2014b): Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol* 103, 701–710

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A et al. (2012): Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Fortschr Röntgenstr* 184, 345–368

Anderson KR, Lie JT (1978): Pathologic anatomy of Ebstein's anomaly of the heart revisited. *Am J Cardiol* 41, 739–745

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Edwards WD, Hayes D, Warnes CA, Danielson GK (2005a): Ebstein's anomaly - review of a multifaceted congenital cardiac condition. *Swiss Med Wkly* 135, 269–281

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB (2005b): Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc* 80, 361–368

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK (2006): Ebstein's Anomaly. *Circulation* 115, 277–285

Attenhofer Jost CH, Edmister WD, Julsrud PR, Dearani JA, Savas Tepe M, Warnes CA, Scott CG, Anavekar NS, Ammash NM, Connolly HM (2012): Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly. *Int J Cardiovasc Imaging* 28, 1147–1159

- Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber, Johan H C, van der Geest, Rob J (2010): Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging* 26 Suppl 1, 27–40
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot, NMS, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P et al. (2010): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2915–2957
- Benson LN, Child JS, Schwaiger M, Perloff JK, Schelbert HR (1987): Left ventricular geometry and function in adults with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Circulation* 75, 353–359
- Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–310
- Bonello B, Kilner PJ (2012): Review of the role of cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease, with a focus on right ventricle assessment. *Arch of Cardiovasc Dis* 105, 605–613
- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T et al. (2015): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 307–315
- Cakal S, Eroglu E, Baydar O, Cakal B, Yazicioglu MV, Bulut M, Dundar C, Tigen K, Ozkan B, Acar G et al. (2014): Two-Dimensional Strain and Strain Rate Imaging of the Left Atrium and Left Ventricle in Adult Patients with Atrial Septal Defects before and after the Later Stage of Percutaneous Device Closure. *Echocardiography* 32, 470–474
- Carpentier A, Chauvaud S, Macé L, Relland J, Mihaileanu S, Marino JP, Abry B, Guibourt P (1988): A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96, 92–101
- Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE (1992): Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. *J Am Coll Cardiol* 19, 1041–1046

- Celermajer DS, Bull C, Till JA, Cullen S, Vassilikos VP, Sullivan ID, Allan L, Nihoyannopoulos P, Somerville J, Deanfield JE (1994): Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol* **23**, 170–176
- Cioffi G, Simone G de, Mureddu G, Tarantini L, Stefenelli C (2007): Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* **8**, 322–331
- Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Neill CA, Wilson PD, Boughman JA (1994): Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Teratology* **50**, 137–147
- Costandi PN, Frank LR, McCulloch AD, Omens JH (2006): Role of diastolic properties in the transition to failure in a mouse model of the cardiac dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **291**, H2971-9
- da Silva JP, Baumgratz JF, da Fonseca L, Franchi SM, Lopes LM, Tavares GMP, Soares AM, Moreira LF, Barbero-Marcial M (2007): The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133**, 215–223
- Danielson GK, Maloney JD, Devloo RA (1979): Surgical repair of Ebstein's anomaly. *Mayo Clin Proc* **54**, 185–192
- Delhaas T, Du Marchie Sarvaas GJ, Rijlaarsdam ME, Strengers JL, Eveleigh RM, Poulino SE, Korte CL, Kapusta L (2010): A Multicenter, Long-Term Study on Arrhythmias in Children with Ebstein Anomaly. *Pediatr Cardiol* **31**, 229–233
- Ebstein W (1866): Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben. *Arch Anat Physiol* **33**, 238-254
- Edwards WD (1993): Embryology and Pathologic Features of Ebstein's Anomaly. *Prog Pediatr Cardiol* **2**, 5–15
- Egidy Assenza G, Valente AM, Geva T, Graham D, Romana Pluchinotta F, Sanders SP, Autore C, Volpe M, Landzberg MJ, Cecchin F (2013): QRS duration and QRS fractionation on surface electrocardiogram are markers of right ventricular dysfunction and atrialization in patients with Ebstein anomaly. *Eur Heart J* **34**, 191–200

- Eindhoven JA, van den Bosch, AE, Boersma E, Roos-Hesselink JW (2013): The usefulness of brain natriuretic peptide in simple congenital heart disease – a systematic review. *Cardiol Young* 23, 315–324
- Eustace S, Kruskal JB, Hartnell GG (1994): Ebstein's anomaly presenting in adulthood: the role of cine magnetic resonance imaging in diagnosis. *Clin Radiol* 49, 690–692
- Fratz S, Janello C, Müller D, Seligmann M, Meierhofer C, Schuster T, Schreiber C, Martinoff S, Hess J, Kühn A et al. (2012): The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 167, 258–261
- Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel, Emanuela R, Yoo S, Powell AJ (2013): Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 51
- Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR (2005): Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288, H2140-5
- Goleski PJ, Sheehan FH, Chen SSM, Kilner PJ, Gatzoulis MA (2014): The shape and function of the left ventricle in Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 171, 404–412
- Grothues F, Smith GC, Moon, James CC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90, 29–34
- Gutberlet M, Oellinger H, Ewert P, Nagdyman N, Amthauer H, Hoffmann T, Hetzer R, Lange P, Felix R (2000): Prä- und postoperative Beurteilung der ventrikulären Funktion, Muskelmasse und Klappenmorphologie bei der Ebstein-Anomalie mit der Magnetresonanztomographie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172, 436–442
- Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR, McClelland R, Wu C, Shea S, Hundley G et al. (2014): Association of CMR-

Measured LA Function With Heart Failure Development. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 570–579

Ho SY, Goltz D, McCarthy K, Cook AC, Connell MG, Smith A, Anderson RH (2000): The atrioventricular junctions in Ebstein malformation. *Heart* 83, 444–449

Hoit BD (2014): Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 63, 493–505

Honnef D, Piroth W: Ebstein-Anomalie. In: Staatz G, Honnef D, Piroth W, Radkowitz T (Hrsg.): *Kinderradiologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2007, 69-70

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES et al. (2010): Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 144–151

Hösch O, Alt SC, Paul T, Lotz J, Steinmetz M, Schuster A (2014a): Managing Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve: Impact of Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiol Ther* 1, 154–159

Hösch O, Sohns JM, Nguyen T, Lauerer P, Rosenberg C, Kowallick JT, Kutty S, Unterberg C, Schuster A, Faßhauer M et al. (2014b): The Total Right/Left-Volume-Index: A New and Simplified Cardiac Magnetic Resonance Measure to Evaluate the Severity of Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve: A Comparison with Heart Failure Markers from Various Modalities. *Circ Cardiovasc Imaging* 7, 601–609

Hösch O, Nguyen T, Lauerer P, Schuster A, Kutty S, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Sohns JM, Paul T, Lotz J et al. (2015): BNP and haematological parameters are markers of severity of Ebstein's anomaly: correlation with CMR and cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 670–675

Hou J, Yu H, Wong SJ, Cheung Y (2014): Atrial Mechanics after Surgical Repair of Tetralogy of Fallot. *Echocardiography* 32, 126–134

Hünerbein R: Radiologische Verfahren - Magnetresonanztomografie. In: Reiser M, Kuhn F, Debus J (Hrsg.): *Radiologie (Duale Reihe)*. 3., vollst. überarb. u. erw. Auflage; Thieme, Stuttgart 2011, 79-83

- Hui W, Abd El Rahman MY, Dsebissowa F, Rentzsch A, Gutberlet M, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2004): Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 14, 520–526
- Hurwitz RA (1994): Left ventricular function in infants and children with symptomatic Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 73, 716–718
- Inai K, Nakanishi T, Mori Y, Tomimatsu H, Nakazawa M (2004): Left ventricular diastolic dysfunction in Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 93, 255–258
- Kanani M, Moorman, Antoon F M, Cook AC, Webb S, Brown NA, Lamers WH, Anderson RH (2005): Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations. *Ann Thorac Surg* 79, 1797–1804
- Kempny A, Diller G, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H (2012a): Right ventricular-left ventricular interaction in adults with Tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol* 154, 259–264
- Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller G (2012b): Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 32
- Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD (2010): 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* 31, 794–805
- Kipps AK, Graham DA, Lewis E, Marx GR, Banka P, Rhodes J (2012): Natural history of exercise function in patients with Ebstein anomaly: A serial study. *Am Heart J* 163, 486–491
- Kockskamper J, von Lewinski D, Khafaga M, Elgner A, Grimm M, Eschenhagen T, Gottlieb PA, Sachs F, Pieske B (2008): The slow force response to stretch in atrial and ventricular myocardium from human heart: functional relevance and subcellular mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 97, 250–267

- Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C et al. (2014): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60
- Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2015): Quantification of atrial dynamics using cardiovascular magnetic resonance: inter-study reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 36
- Kutty S, Padiyath A, Li L, Peng Q, Rangamani S, Schuster A, Danford DA (2013a): Functional maturation of left and right atrial systolic and diastolic performance in infants, children, and adolescents. *J Am Soc Echocardiogr* 26, 398-409.e2
- Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P (2013b): Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29, 141–150
- Kutty S, Shang Q, Danford D, Steinmetz M, Schuster A, Kuehne T, Beerbaum PB, Sarikouch S (2015): Abnormal right atrial performance in surgically repaired Tetralogy of Fallot: the German Competence Network for Congenital Heart Defects investigators. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, Q84
- Kyhl K, Ahtarovski KA, Iversen K, Thomsen C, Vejlstrup N, Engstrom T, Madsen PL (2013): The decrease of cardiac chamber volumes and output during positive-pressure ventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305, H1004-9
- Lindinger A, Schwedler G, Hense H (2010): Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 222, 321–326
- Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S (1995): Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation* 92, 819–824
- Luijnenburg SE, Peters RE, van der Geest, RJ, Moelker A, Roos-Hesselink JW, de Rijke, YB, Mulder, Barbara JM, Vliegen HW, Helbing WA (2013): Abnormal right atrial and right ventricular diastolic function relate to impaired clinical condition in patients operated for tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 167, 833–839

- Maceira AM, Cosín-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ (2010): Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 12, 65
- Marcus JT, Gotte MJ, van Rossum AC, Kuijper JP, Heethaar RM, Axel L, Visser CA (1997): Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man: assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. *Magn Reson Med* 38, 803–810
- Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE (2009): Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 53
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007): Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49, 198–207
- Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, Ballo P (2011): Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 898–908
- Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 43
- Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1498–1504
- Negoi RI, Ispas AT, Ghiorghiu I, Filipoiu F, Negoi I, Hostiuc M, Hostiuc S, Ginghina C (2013): Complex Ebstein's Malformation: Defining Preoperative Cardiac Anatomy and Function. *J Card Surg* 28, 70–81
- Niederer SA, Plank G, Chinchapatnam P, Ginks M, Lamata P, Rhode KS, Rinaldi CA, Razavi R, Smith NP (2011): Length-dependent tension in the failing heart and the efficacy of cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Res* 89, 336–343

- Nora JJ, Nora AH, Toews WH (1974): Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet* 2, 594–595
- Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998): Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208, 453–457
- Orwat S, Diller G, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy K, Beerbaum P et al. (2016): Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 102, 209–215
- Oxenius A, Attenhofer Jost, CH, Prêtre R, Dave H, Bauersfeld U, Kretschmar O, Seifert B, Balmer C, Valsangiacomo Buechel, Emanuela R. (2013): Management and outcome of Ebstein's anomaly in children. *Cardiol Young* 23, 27–34
- Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zacà V, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Mondillo S (2011): Right atrial speckle tracking analysis as a novel noninvasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography* 28, 658–664
- Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S (2013): Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 30, 203–210
- Pagourelas ED, Kouidi E, Efthimiadis GK, Deligiannis A, Geleris P, Vassilikos V (2013): Right atrial and ventricular adaptations to training in male Caucasian athletes: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 26, 1344–1352
- Park S, Chung S, On YK, Kim JS, Yang J, Jun T, Jang SY, Lee OJ, Song J, Kang I et al. (2013): Fragmented QRS complex in adult patients with Ebstein anomaly and its association with arrhythmic risk and the severity of the anomaly. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6, 1148–1155
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E (2003): The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 24, 195–221

- Raju V, Dearani JA, Burkhart HM, Grogan M, Phillips SD, Ammash N, Pike RP, Johnson JN, O'Leary PW (2014): Right ventricular unloading for heart failure related to Ebstein malformation. *Ann Thorac Surg* 98, 167-73; discussion 173-4
- Rebergen SA, de Roos A (2000): Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz* 25, 365–383
- Riesenkampff E, Al-Wakeel N, Kropf S, Stamm C, Alexi-Meskishvili V, Berger F, Kuehne T (2014): Surgery impacts right atrial function in tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147, 1306–1311
- Rodgers CT, Robson MD (2011): Cardiovascular magnetic resonance: physics and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 54, 181–190
- Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Lefkowitz M, Bransford T, Shi V et al. (2014): Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16, 1096–1103
- Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 58
- Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E et al. (2015a): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 10, e0122858
- Schuster A, Stahnke V, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM et al. (2015b): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70, 989–998
- Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*
- Shiina A, Seward JB, Tajik AJ, Hagler DJ, Danielson GK (1983): Two-dimensional echocardiographic--surgical correlation in Ebstein's anomaly: preoperative

determination of patients requiring tricuspid valve plication vs replacement.

Circulation 68, 534–544

Soloff LA, Stauffer HM, Zatuchni J (1951): Ebstein's disease: report of the first case diagnosed during life. Am J Med Sci 222, 554–561

Spencer KT (2001): Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. Heart 85, 272–277

Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009): Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circ Cardiovasc Imaging 2, 356–364

Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Ivanovic B, Scepanovic R, Marjanovic T, Jozika L, Celic V (2014): Circadian blood pressure pattern and right ventricular and right atrial mechanics: A two- and three-dimensional echocardiographic study. J Am Soc Hypertens 8, 45–53

Tobler D, Yalonetsky S, Crean AM, Granton JT, Burchill L, Silversides CK, Wald RM (2013): Right heart characteristics and exercise parameters in adults with Ebstein anomaly: New perspectives from cardiac magnetic resonance imaging studies. Int J Cardiol 165, 146–150

Tsai W, Lee C, Lin C, Liu Y, Huang Y, Li W, Chen J, Lin L (2009): Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. Echocardiography 26, 1188–1194

Vacca JB, Bussmann DW, Mudd JG (1958): Ebstein's anomaly; complete review of 108 cases. Am J Cardiol 2, 210–226

van Engelen K, Postma AV, van de Meerakker, JBA, Roos-Hesselink JW, Helderma-van den Enden, ATJM, Vliegen HW, Rahman T, Baars, MJH, Sels J, Bauer U et al. (2013): Ebstein's anomaly may be caused by mutations in the sarcomere protein gene MYH7. Neth Heart J 21, 113–117

Vogt M, Schreiber C, Schmitt K, Paul T (2014): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe.

Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB (1984): Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. Chest 86, 595–601

Whitlock M, Garg A, Gelow J, Jacobson T, Broberg C (2010): Comparison of left and right atrial volume by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging using the area-length method. *Am J Cardiol* 106, 1345–1350

Yalonetsky S, Tobler D, Greutmann M, Crean AM, Wintersperger BJ, Nguyen ET, Oechslin EN, Silversides CK, Wald RM (2011): Cardiac Magnetic Resonance Imaging and the Assessment of Ebstein Anomaly in Adults. *Am J Cardiol* 107, 767–773

Zuberbuhler JR, Becker AE, Anderson RH, Lenox CC (1984): Ebstein's malformation and the embryological development of the tricuspid valve. With a note on the nature of "clefts" in the atrioventricular valves. *Pediatr Cardiol* 5, 289–295.

Publikationsliste

Die Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen eines Papers ist derzeit in Arbeit.

Kongressbeitrag

Steinmetz M, Broder M, Kowallick JT, Lamata P, Kutty S, Seehase M, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Ritter C, Hasenfuß G, Paul T, Lotz J, Schuster A (2016): Atrio-ventricular mechanics and heart failure in Ebstein's anomaly – a cardiovascular magnetic resonance study. Vortrag im Rahmen der 19th Annual SCMR Scientific Sessions 2016, Los Angeles. In J Cardiovasc Magn Reson 18 (Suppl 1): O119.

Danksagung

An erster Stelle danke ich ganz herzlich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Andreas Schuster für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit, seine stetige Motivation und Bereitschaft zur fachlichen Diskussion und Unterstützung.

Ein ganz herzlicher Dank geht auch an Herrn Dr. Michael Steinmetz für seine stetige Bereitschaft zur fachlichen Unterstützung meiner Arbeit und die stets unkomplizierte Zusammenarbeit.

Dem ganzen Team der interdisziplinären Arbeitsgruppe kardiovaskuläre Bildgebung unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz gehört mein Dank für das motivierende und kollegiale Arbeitsklima und die Möglichkeit, so viele Facetten der Wissenschaft im Austausch mitzuerleben. Im Besonderen danken möchte ich hier Frau Vera Stahnke und Herrn Johannes Kowallick für die ständige Bereitschaft zu technischen, fachlichen und kollegialen Hilfestellungen.

Dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung danke ich für die Unterstützung im Rahmen des Promotions- und Reisestipendiums.

Lebenslauf

Ich wurde am 06. Januar 1989 als erstes Kind meiner Eltern Gesa Steingräber-Broder, geb. Steingräber, und Helmut Broder in Hildesheim geboren.

Von 1995 bis 1999 besuchte ich die Grundschule in Hemmingen-Hiddestorf. 1999 wechselte ich erst in die Orientierungsstufe der Carl-Friedrich-Gauß-Schule Hemmingen und dann 2001 in den Gymnasialzweig der Schule, den ich 2008 mit dem Abitur abschloss.

Im April 2009 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im April 2011 legte ich dort erfolgreich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Von Februar bis Juli 2013 verbrachte ich ein Semester an der Medizinischen Fakultät der Universität Lissabon in Portugal.

Anfang 2014 begann ich in der interdisziplinären Arbeitsgruppe zur kardialen Bildgebung im MRT (Leitung Prof. Dr. Joachim Lotz) meine Promotionsarbeit „Atrio-ventrikuläre Mechanik und Herzinsuffizienz in der Ebstein’schen Anomalie – eine Studie mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie“ unter der Betreuung von PD Dr. Dr. Andreas Schuster (Abteilung für Kardiologie und Pneumologie) und Dr. Michael Steinmetz (Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin). Von November 2014 bis Mai 2015 erhielt ich dafür ein Vollstipendium des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung.

Im Oktober 2014 legte ich den schriftlichen Teil des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung in Göttingen erfolgreich ab. Von Mai 2015 bis April 2016 absolvierte ich mein Praktisches Jahr am Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende und in der Universitätsmedizin Göttingen. Nach erfolgreich bestandenem mündlichen Teil des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung wurde mir im Juli 2016 die Approbation als Ärztin erteilt.

Seit Oktober 2016 bin ich als Assistenzärztin bei Herrn Prof. Dr. Peter Landwehr in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Diakovere Henriettenstifts in Hannover angestellt.