Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin (Prof. Dr. med. T. Paul) der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Der Totale Rechts/Links - Volumen - Index: ein neuer MRT-Parameter zur Evaluation des Schweregrads der Ebstein - Anomalie - ein prospektiver Vergleich mit verschiedenen klinischen Herzinsuffizienzparametern -

INAUGURAL-DISSERTATION

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

> vorgelegt von Olga Hösch, geb. Becker aus Swerdlowsk, Russland

> > Göttingen 2015

Die Arbeiten zu dieser Promotion wurden im Rahmen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Kardiale Bildgebung, Leitung Prof. Dr. J. Lotz, UMG Herzzentrum Göttingen durchgeführt und betreut. Für die Dauer der Promotion war Frau O. Hösch Mitglied dieser Arbeitsgruppe.

Dekan :

I. Berichterstatter: II. Berichterstatter/in: III. Berichterstatter/in: Tag der mündlichen Prüfung: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Prof. Dr. med. T. Paul Prof. Dr. med. G. Hasenfuß Prof. Dr. med. M. Oppermann 15.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis IV
AbkürzungsverzeichnisV
AbbildungsverzeichnisVI
TabellenverzeichnisVI
1 Einleitung1
1.1 Ebstein - Anomalie1
1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie5
1.3 Studienziel7
2 Patienten und Methoden
2.1 Studiendesign
2.2 Patientenkollektiv
2.3 Untersuchungen
2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie11
2.5 Statistische Analysen14
3 Ergebnisse und Diskussion15
3.1 Schweregrad-Indizes 17
3.2 Einschränkungen
3.3 Zusammenfassung
4 Literaturverzeichnis
5 Publikationen

Abkürzungsverzeichnis

4CV	Vier-Kammer-Blick
aRV	atrialisierter rechter Ventrikel
ASD	Atriumseptumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
EA	Ebstein-Anomalie
EDV	end-diastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
fRV	funktioneller rechter Ventrikel
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
Max.	Maximum
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association-Klassifikation
R/L-Volumen-Index	Totaler Rechts/Links-Volumen-Index
RA	rechtes Atrium
RV	rechter Ventrikel
SaO ₂	transkutane Sauerstoffsättigung
SSFP	steady state free precession
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
ТІ	Trikuspidalklappeninsuffizienz
ТК	Trikuspidalklappe
VE/VCO ₂	exspiratorischer CO ₂ -Quotient
VO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skizze aus der Erstbeschreibung der Ebstein-Anomalie	2
Abbildung 2: Anatomische Einteilung der Ebstein-Anomalie gemäß CARPENTIER et al.	7
Abbildung 3: Echokardiographische Einteilung gemäß CELERMAJER et al. und Trikuspidalklapper	า-
versatz im end-diastolischen Vier-Kammer-Blick	8
Abbildung 4: Dreidimensionale Reproduktion und Segmentierungsregeln der Ebstein-	
Anomalie in der kurzen Achse und axialer Ausrichtung1	۱2
Abbildung 5: Illustration der Berechnung des Totalen Rechts/Links-Volumen-Index in axialer	
Bildebene1	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenmerkmale 15
Tabelle 2: Schweregrad-Indizes der Ebstein-Anomalie erhoben aus bildgebenden Verfahren. 17
Tabelle 3: Vergleich der Korrelation zwischen verschiedenen Schweregrad-Indizes und
klinischen Herzinsuffizienz- und Funktionsparametern

1.1 Ebstein - Anomalie

Angeborene Herzfehler. Unter einem angeborenen Herzfehler versteht man eine von der Norm abweichende Herzstruktur oder- funktion, welche bei der Geburt vorhanden ist und zu einer Funktionseinschränkung führen kann. Dabei können sowohl das Herz selbst (Myokard) wie auch seine Klappen oder Gefäße beteiligt sein (HAAS und KLEIDEITER 2011). Bei der Ebstein-Anomalie (EA) handelt es sich um eine Fehlbildung und Verlagerung der Trikuspidalklappe (TK) herzspitzenwärts in den rechten Ventrikel (RV). Dies führt dazu, dass ein Teil des RV funktionell zum Vorhof wird (Atrialisierung des RV) und der restliche RV oft eine verminderte Pumpleistung aufweist. Die Ausprägung der Erkrankung ist dabei sehr variabel (DEARANI und DANIELSON 2000).

Epidemiologie. Die Prävalenz der kongenitalen Herzfehler beträgt in Deutschland 1,08 % (LINDINGER et al. 2010). Die EA gehört zu den sehr seltenen komplexen angeborenen Herzfehlern. Sie tritt bei etwa 1 - 5 pro 200.000 Lebendgeburten auf, hat eine Inzidenz von 0,3 – 0,5 % aller angeborenen Herzfehler (WATSON 1974) und macht etwa 40 % der angeborenen Fehlbildungen der TK aus (CORREA-VILLASEÑOR et al. 1994). Das Geschlechterverhältnis männlich/weiblich ist dabei ausgeglichen und die Prävalenz in Deutschland beträgt 0,4 % (LINDINGER et al. 2010; VOGT et al. 2014).

Ätiologie. Die genaue Ursache der EA ist noch weitgehend unklar. Die meisten Fälle sind sporadische embryologische Fehlbildungen. Familiäre Häufungen sind extrem selten (POSTMA et al. 2011). Studien haben Mutationen des Sarkomer-Protein-Gens MYH7 als Ursache der EA in Kombination mit einem linksventrikulären Non-Compaction aufgezeigt (ENGELEN et al. 2013). Auch bei Müttern, die im ersten Trimenon der Schwangerschaft Lithium aufgrund einer bipolaren affektiven Störung einnahmen, fand man ein 400-fach erhöhtes Risiko für einen Nachkommen mit EA im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (NORA et al. 1974).

Erstbeschreibung. Die EA ist benannt nach seinem Erstbeschreiber, dem Göttinger Internisten Dr. WILHELM EBSTEIN (1836 – 1912). EBSTEIN berichtete 1866 über den Fall eines 19jährigen, zyanotischen Patienten mit Atemnot, Herzklopfen, systolischem Herzgeräusch, Halsvenenstauung und Kardiomegalie, welcher nach einem achttägigen Klinikaufenthalt in Breslau verstarb. Bei der Obduktion beschrieb EBSTEIN erstmals die typischen Fehlbildungen der TK und des rechten Herzens. Die **Abbildung 1** zeigt die Skizze der Fehlbildungen aus dieser Erstbeschreibung. Bis 1950 wurden lediglich drei Fälle dieser Anomalie durch ENGLE et al.



Abbildung 1: Skizze aus der Erstbeschreibung der Ebstein-Anomalie (EBSTEIN 1866).

veröffentlicht. Nur acht Jahre später und fast 100 Jahre nach EBSTEIN wurde eine Übersichtsarbeit publiziert, in der über 108 Patienten berichtet wurde (VACCA et al. 1958).

Pathophysiologie. Das morphologische Hauptkriterium der Erkrankung ist definiert durch die dysplastische TK, deren Schlussebene um mehr als 8 mm/m² Körperoberfläche nach apikal versetzt ist (EDWARDS 1993). Intrauterin kommt es hier zu einer fehlenden oder inkompletten Delaminierung der Ventrikelwand. Das septale und posteriore Segel der TK sind in sehr variablem Ausmaß verlagert, weisen ausgeprägte multiple Adhäsionen auf oder sind zu einem Segel verwachsen. Typischerweise ist vor allem das septale Segel nur rudimentär angelegt (ZUBERBUHLER et al. 1984). Das anteriore Segel entwickelt sich embryologisch zuerst und setzt meist unverändert am Klappenannulus an. Es ist oft vergrößert (redundant) und fenestriert. Es kann zudem eine rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion verursachen (PARANON und ACAR 2008). Durch die Verlagerung der TK in den RV wird dieser in einen atrialisierten (aRV) und funktionellen RV (fRV) geteilt. Der aRV gehört funktionell zum rechten Vorhof (RA), kontrahiert aber mit dem fRV. Das Myokard des ventrikulären Einlassteils ist hier oft recht dünn und atrophisch (ANDERSON und LIE 1978). Zudem besteht eine variable, meist höhergradige Insuffizienz der TK (ATTENHOFER JOST et al. 2007). Der RA, der aRV wie auch der fRV sind in Abhängigkeit vom Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) gegenüber der Norm vergrößert (FRATZ et al. 2013b). Häufig ist der fRV bei Patienten mit EA Herzspitzen-bildend. Zusätzlich beeinflusst der dysmorphe fRV die Form und Funktion des linken Ventrikels (LV). So

finden sich in 39 % der Patienten Anomalien der linken Herzseite, welche das Myokard oder die Klappen betreffen (ATTENHOFER JOST et al. 2005). Ebenso weist der LV eine Dys- und Hypokinesie vor allem des basalen Septumanteils auf (GOLESKI et al. 2014).

Hämodynamik. Durch die TI-bedingte Dilatation des RA und des TK-Annulus sowie die veränderte muskuläre Morphologie des aRV kommt es zu einer Volumenbelastung und Funktionseinschränkung des fRV (FRATZ et al. 2013b). Hieraus resultiert eine chronische pulmonale Minderperfusion, eine verminderte Vorlast des LV und damit ein erniedrigtes Herzzeitvolumen. Zudem folgt aus der veränderten Anatomie des Herzens eine veränderte Mechano-Kinetik aller Herzkammern. Dem LV grenzt im basalen Septumbereich nun ein Niederdrucksystem in Form des aRV an, welches in der Systole ein anderes Widerlager bildet als ein kontrahierender RV. Es kommt zu Dyskinesien des basalen Ventrikelseptums (GOLESKI et al. 2014). Diese Veränderungen üben einen starken Einfluss auf die kardiale Kontraktilität und damit auf die Gesamtfunktion des Herzens aus.

Assoziierte Fehlbildungen. Ein Vorhofseptumdefekt (ASD) vom Ostium secundum - Typ oder ein persistierendes Foramen ovale sind die häufigsten assoziierten Fehlbildungen bei der EA und in den meisten Fällen auch vorhanden (VACCA et al. 1958). Durch den ASD kann es sowohl zu einem links-rechts- wie auch zu einem rechts-links-Shunt und damit zu einer zentralen Zyanose kommen. Zudem treten gehäuft supraventrikuläre Tachykardien auf der Basis von akzessorischen Leitungsbahnen auf. Die Prävalenz einer Präexzitation bzw. eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms wird mit bis zu 44 % angegeben (DELHAAS et al. 2010). Durch die Vorhofdilatation kann es ebenso zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern und -flattern kommen. Weitere bekannte assoziierte Anomalien sind eine Pulmonalklappenstenose oder –atresie, Ventrikelseptumdefekte und die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (I-TGA). Assoziationen mit bestimmten genetischen Syndromen sind nicht bekannt (PARANON und ACAR 2008).

Symptomatik. Der klinische Verlauf der EA ist entsprechend der variablen Ausprägung der Erkrankung vielfältig. Das Spektrum reicht von bereits intrauterin hochsymptomatischen Fällen bis zu weitgehend beschwerdefreien Erwachsenen. Leitsymptom bei Neugeborenen ist eine zentrale Zyanose als Folge des rechts-links-Shunts auf Vorhofebene (CELERMAJER et al. 1992). Kleinkinder werden in der Regel mit den Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auffällig. Bei Schulkindern erfolgt die Diagnose häufig wegen des systolischen Herzgeräusches der TI. Jugendliche und Erwachsene präsentieren sich oft erstmalig mit tachykarden Herzrhythmusstörungen (LINDINGER et al. 2010). Im Laufe des Lebens kommt es bei den

meisten Patienten mit EA zur progredienten Rechtsherzinsuffizienz und Einschränkung der objektiven körperlichen Belastbarkeit, auch bei subjektiv symptomfreien Patienten (KIPPS et al. 2012). Noch ist nicht genau bekannt, welche anatomisch-morphologischen und funktionellen Parameter bei welchen Patienten zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion führen.

Diagnostik. Lebenslange ambulante Kontrolluntersuchungen durch einen auf angeborene Herzfehler spezialisierten Arzt sind laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in der Regel jährlich erforderlich (VOGT et al. 2014). Diese sollten neben einer körperlichen Untersuchung, einer Pulsoxymetrie, einem 12-Kanal-Ruhe-EKG und einer Echokardiographie ggf. weitere kardiale Funktionsuntersuchungen wie 24-Stunden-Langzeit-EKG, Spiroergometrie, Herzkatheteruntersuchung und die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) beinhalten. Ziel der Diagnostik ist die exakte Beschreibung der Anatomie, der Hämodynamik und die Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit, um gegebenenfalls rechtzeitig intervenieren zu können (BAUMGARTNER et al. 2010). Die primäre Nachweisdiagnostik erfolgt durch die Echokardiographie (VOGT et al. 2014).

Laborparameter können dazu beitragen, die Schwere der Erkrankung zu objektivieren. Sie sind jedoch noch nicht Teil der aktuellen Routinekontrollen (VOGT et al. 2014). Das brain natriuretic peptide (BNP) ist ein gut untersuchter Marker der Herzinsuffizienz sowohl in der Allgemeinbevölkerung (LUCHNER et al. 2013) wie auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (POPELOVÁ et al. 2012). BNP wird von atrialen und ventrikulären Herzmuskelzellen als Reaktion auf eine Druckbelastung, eine Volumenausdehnung und die Erhöhung des myokardialen Wandstresses synthetisiert und in den Blutkreislauf abgegeben (EINDHOVEN et al. 2012).

Therapiemöglichkeiten. Bei den Therapieverfahren der EA unterscheidet man zwischen medikamentösen, katheterinterventionellen und operativen Möglichkeiten. Die operativen Maßnahmen werden weiter unterteilt in Trikuspidalklappenrekonstruktion, Trikuspidalklappenersatz und palliative Operationen wie die Anlage eines aortopulmonalen Shunts oder einer univentrikulären Palliation (Vogt et al. 2014). Der optimale Zeitpunkt und der langfristige Erfolg der einzelnen Maßnahmen sind jedoch in den meisten Fällen noch schwer abzuschätzen. Aufgrund von geringen Fallzahlen und einem Mangel an prospektiven Studien gibt es bisher kaum verlässliche Daten über Langzeitergebnisse nach therapeutischen Interventionen (OXENIUS et al. 2013).

4

1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Zur Quantifizierung der Herzfunktion und -anatomie ist die strahlungsfreie kardiale MRT-Untersuchung aktuell am besten geeignet (ATTILI et al. 2010; ATTENHOFER JOST et al. 2012). Sie ist als Routine-Verlaufsuntersuchung in den Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft sowie der Deutschen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie und pädiatrische Kardiologie fest verankert (ACHENBACH et al. 2012; MCMURRAY et al. 2012) und kann hilfreiche Daten zur Indikationsstellung und Entscheidungsfindung hinsichtlich der Art und des Zeitpunkts von Interventionen liefern (VOGT et al. 2014).

Die MRT basiert auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl (wie etwa den Wasserstoffkernen mit nur einem Proton), welche einen Eigendrehimpuls (Kernspin) besitzen und dadurch ein eigenes magnetisches Dipolmoment induzieren. Im Normalzustand sind die Spins ungeordnet. In einem starken externen homogenen Magnetfeld richten sich diese Dipole entlang der Feldlinien aus (Paramagnetismus). Mit Hilfe eines Radiofrequenz-Impulses können die Protonen aus der Längsausrichtung des Magnetfeldes gekippt werden. In diesem Zustand werden sie für die MRT-Bildgebung als Radiofrequenzsignale messbar. Den Winkel der Auslenkung nennt man Flipwinkel. Das Zeitintervall zwischen der Anregung und der Messung des MR-Signals wird als Echozeit (TE) und die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen als Repetitionszeit (TR) bezeichnet (LACKNER et al. 1987). Die chemische Umgebung der Protonen bestimmt, wie rasch sie ihre Energie wieder abgeben und so in den Ausgangszustand zurückkehren können. Die wichtigsten Größen zum Beschreiben dieses Relaxationsvorganges sind die T1- und T2- Zeiten. Sie definieren die MRT-Gewebeeigenschaften und bilden die Grundlage für die MRT-Bildgebung. Ein Magnetresonanztomograph besteht folglich aus einem starken supraleitenden Magnetfeld, Gradientenspulen sowie einem Radiofrequenzsender und -empfangssystem. Mobile Hochfrequenzspulen, die wie Sende- und Empfangsantennen arbeiten, werden dicht an den Körper angebracht (Oberflächenspule). Diese Spulen nehmen das Signal der Protonen des Körpers auf und geben es an ein Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weiter (LACKNER et al. 1987). Die MRT birgt demzufolge keine Belastung mit ionisierender Strahlung, weshalb sie für die Diagnostik von Herzanomalien schon im Kindesalter sowie bei regelmäßigen Nachuntersuchungen ohne Bedenken eingesetzt werden kann (KILNER et al. 2010).

Die Kardio-MRT bietet Schnittbilder des Herzens in allen räumlichen Ebenen mit sehr gutem Weichteilkontrast und damit präzise Informationen über die Morphologie der intra- und extrakardialen Strukturen. Die in der kardialen MRT übliche *steady state free precession* (SSFP)

- Methode ist eine Gradientenechosequenz der MRT, die mit einem Flipwinkel von α < 90° arbeitet. Dadurch kann die TE verkürzt und das Signal erhöht werden. Die Aufnahmen erfolgen in Atemstillstand und machen die Grenzen zwischen Blut und Endokard sowie zwischen Epikard und Fettgewebe durch die Verschiedenheit des Fett- und Wassergehaltes (Protonengehalt) dieser Gewebearten gut sichtbar. Die SSFP-Aufnahmen erfolgen als Filmschleife oder Cine-Aufnahme. Dabei wird der gesamte Herzzyklus durch Aufnahme von Bildern zu verschiedenen Zeitpunkten über eine definierte Zeitdauer und durch anschließende Mittelung dieser Bilder abgebildet. In der Regel werden 4 - 7 Bilder pro Filmschleife gemittelt. Um Artefakte durch die Bewegung des Herzens zu vermeiden, werden die Bildsequenzen retrospektiv EKG-getriggert. Die schnelle Aufnahme-Geschwindigkeit und zeitliche Auflösung der Cine-Sequenzen - ohne Verlust der Bildqualität - verkürzt die Untersuchungsdauer erheblich (MACEIRA et al. 2010). Die kardiale MRT liefert so Informationen über Volumina, Funktion, Muskelmasse, Klappenmorphologie, Fibrose und Dyssynchronie, wenn die Echokardiographie nicht eindeutig oder technisch nicht möglich ist (GUTBERLET et al. 2000; ATTENHOFER JOST et al. 2012; NEGOI et al. 2013). Dieser Vorteil beruht auf der Tatsache, dass die in der MRT erfassten Bilder nicht wie bei der herkömmlichen Echokardiographie durch akustische Fenster begrenzt sind. Darüber hinaus ermöglicht das Potenzial für ein größeres, frei im Raum wählbares Sichtfeld eine umfassendere segmentale anatomische Beurteilung von Patienten mit EA (ATTENHOFER JOST et al. 2012). Der RV spielt bei diesen Patienten eine entscheidende Rolle und die MRT hat sich als die bildgebende Methode der Wahl zu dessen Beurteilung erwiesen (BONELLO und KILNER 2012; FRATZ et al. 2013a).

Die Bestimmung der rechten und linken Herzvolumina und -funktion wird vorzugsweise in der axialen SSFP Cine-Sequenz durchgeführt. Diese wies im Vergleich zur kurzen Achse geringere Inter- und Intraobserver- Variabilitäten und damit eine bessere Reproduzierbarkeit auf (ALFAKIH et al. 2003; YALONETSKY et al. 2011; FRATZ et al. 2013b).

Ähnlich wie in der Doppler-Echokardiographie, ist eine qualitative Bewertung der TI auch mit MRT möglich (GUTBERLET et al. 2000). Quantitativ kann der Grad der TI mittels folgender Formel aus der Segmentierung des fRV und Flussmessungen im Truncus pulmonalis bestimmt werden:

 $TI = \left(\frac{fRVSV - PAante}{fRVSV - PAretro}\right) x \ 100$ (FRATZ et al. 2013b).

Zudem gibt es neuere Techniken wie T1-Mapping und MRT-Feature-Tracking zur Beurteilung von Fibrose und dysmorpher Kinetik, die ein großes Potenzial in der Zukunft bieten können, aber noch nicht vollständig im klinischen Kontext validiert wurden (siehe **Publikation II**).

Zurzeit ist es nicht möglich, alle Patienten mit der MRT zu untersuchen. Ausschlusskriterien hierfür sind Patienten mit Klaustrophobie und Metallimplantaten (HENDEL et al. 2006). Zudem ist die Aussagekraft von Schnittbildern bei Patienten mit Arrhythmien aufgrund von Artefakten häufig eingeschränkt. Des Weiteren ist die MRT im Gegensatz zur Echokardiographie zwar untersucherunabhängiger jedoch nur beschränkt verfügbar. Darüber hinaus sind nicht alle Ärzte mit dieser Untersuchungstechnik vertraut (ATTENHOFER JOST et al. 2012). Säuglinge und Kleinkinder können nur in Sedierung oder Intubationsnarkose untersucht werden (REBERGEN und ROOS 2000). Die MRT ist somit am besten für Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene geeignet.

1.3 Studienziel

Die Einteilung der EA in Schweregrade bleibt eine Herausforderung. CARPENTIER et al. teilten 1988 die Schwere anhand der Klappen- und Rechtsherzmorphologie aus chirurgischer Sicht von Typ A (leichtgradig: kleiner kontraktile aRV mit einem mobilen anterioren Segel) bis Typ D (schwergradig: die Segel bildet einen kontinuierlichen, am dilatierten fRV anhafteten Sack) ein (siehe **Abbildung 2**).

Für das neonatale und fetale Alter ist eine Unterscheidung in 4 Schweregrade nach CELERMAJER et al. (1992) anwendbar: Im echokardiographischen end-diastolischen Vier-Kammer-Blick (4CV) wird die Fläche von RA und aRV durch die Summe der Flächen von fRV, LV und linkem Vorhof (LA) geteilt. Ist der Flächen-Quotient (RA+aRV)/(fRV+LA+LV) < 0,5 so liegt ein Schweregrad I vor, zwischen 0,5 und 0,99 ein Schweregrad II, zwischen 1,0 und 1,49 ein Schweregrad III und > 1,5 ein Schweregrad IV (siehe **Abbildung 3**). Im klinischen Alltag finden diese beiden Einteilungen keinen Gebrauch. Hier wird vielmehr die Länge des TK-Versatzes im echokardiographischen end-diastolischen 4CV zur Einteilung herangezogen. Alle drei



Abbildung 2: Anatomische Einteilung der Ebstein-Anomalie gemäß CARPENTIER et al. (1988).



Abbildung 3: Echokardiographische Einteilung gemäß CELERMAJER und Trikuspidalklappenversatz im end-diastolischen Vier-Kammer-Blick

Methoden zeigten bisher jedoch kaum einen Zusammenhang mit funktionellen Herzinsuffizienzparametern.

Ziel dieser Studie ist es, nun erstmalig einen einfachen und zuverlässigen MRT-Parameter zur Klassifizierung der Schwere der EA zu etablieren. Dieser sollte die Wechselwirkung des pathologisch veränderten rechten Herzens mit dem anatomisch vermeintlich normalen linken Herzen einbeziehen, möglichst gut mit etablierten klinischen Herzinsuffizienzparametern korrelieren und als prognostischer Parameter für Patienten mit EA genutzt werden können.

Im Rahmen dieser Dissertation werden zwei Publikationen zum Thema EA vorgestellt:

In der **Publikation I** wird der neue, mit der MRT erfasste Totale Rechts/Links-Volumen-Index zur Evaluation der Schwere der EA sowie dessen Korrelationen mit klinischen Herzinsuffizienzmarkern präsentiert (HöscH et al. 2014b).

Die **Publikation II** ist ein Übersichtsartikel über die aktuelle Bedeutung der kardialen MRT in der Diagnostik der EA (HöscH et al. 2014a).

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektiv-klinische Studie, in der Patienten mit EA über den Zeitraum von insgesamt sechs Monaten (01/2013 – 07/2013) in der Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin sowie im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) untersucht wurden. Das Studienprotokoll wurde von der hiesigen Ethikkommission genehmigt und stimmte mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki über die medizinische Forschung am Menschen überein (WMA 2013). Zudem wurden Patienteninformationen und Einverständniserklärungen für Erwachsene, Kinder und Eltern in einer altersangepassten und patientenverständlichen Ausdrucksweise erstellt.

2.2 Patientenkollektiv

Achtundfünfzig Patienten mit EA wurden in der Patientendatenbank für Kinder- und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern an der UMG identifiziert. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Studie definiert:

Einschlusskriterien: Einwilligungsfähige und kooperationsfähige Jugendliche und Erwachsene mit EA jenseits des 10. Lebensjahrs.

Ausschlusskriterien:

- Korrekturoperationen der EA (ausgenommen ASD-Verschlüssen)
- Komplexe assoziierte angeborene Herzfehler
- Nicht-MRT-taugliche Metallimplantate
- MangeInde Compliance
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Andere medizinische Gründe: bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, bestehende Schwangerschaft

Fünfundzwanzig Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Sie wurden über die Studie aufgeklärt, gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und wurden entsprechend untersucht. Von den restlichen 33 Patienten der Datenbank waren 4 unter 10 Jahre, 12 hatten große Korrekturoperationen erhalten (7 TK-Rekonstruktionen, 1 TK-Ersatz, 2 Glenn-Anastomosen, 2 Fontan-Zirkulationen), 2 hatten komplexe assoziierte Herzfehler

(kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, doppelter Aortenbogen), 3 hatten implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) oder Herzschrittmacher, ein Patient litt unter Klaustrophobie und brach die MRT-Untersuchung ab, 8 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab und weitere 8 Patienten waren seit Jahren nicht mehr zu den empfohlenen klinischen Kontrolluntersuchungen erschienen und konnten nicht erreicht werden. Einige Patienten erfüllten mehrere Ausschlusskriterien.

2.3 Untersuchungen

Alle Untersuchungen fanden im Rahmen der - nach den Leitlinien der Deutschen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie und für Pädiatrische Kardiologie - empfohlenen jährlichen klinischen Routinekontrolle statt. Diese Untersuchungen fanden innerhalb eines Tages statt und beinhalteten jeweils eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme für Laboruntersuchungen, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, ein 24-Stunden-Langzeit-EKG, eine Spiroergometrie, eine Echokardiographie sowie eine kardiale MRT-Untersuchung.

Anamnese und klinische Untersuchung Nach einer ausführlichem Erhebung der Anamnese u.a. bezüglich einer Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA-Klassifikation) folgte eine vollständige körperliche Untersuchung einschließlich Bestimmung von Körpergröße, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, Herzfrequenz (HF) und transkutaner Sauerstoffsättigung (SaO₂).

Blutentnahme und Laboruntersuchungen Die Laborparameter wurden durch Standardtests im Zentrallabor der UMG bestimmt und sind Routineparameter der Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit EA. Relevante Parameter waren: Blutbild, BNP, Elektrolyte sowie Parameter der klinischen Chemie. Die Ergebnisse wurden nach alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten beurteilt.

12-Kanal-Ruhe-EKG Das Ruhe-EKG wurde mittels Elektrokardiograph ELI[™] 250 und VERITAS[™] Auswertungsalgorithmus (beide Mortara Instrument, Inc., Milwaukee, WI, USA) mit einer Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s aufgezeichnet. Ausgewertete Parameter waren: HF, Zeitwerte der Erregungsausbreitung und -rückbildung (PQ-, QRS-, QTc-Dauer) sowie weitere Auffälligkeiten wie z.B. Delta-Wellen, Extrasystolen, Schenkelblockbilder und Hypertrophiezeichen.

24-Stunden-Langzeit-EKG Das Langzeit-EKG wurde mit dem digitalen Holter-Rekorder H3+[™] aufgenommen und mit dem H-Scribe[™] Analysesystem ausgewertet (beide Mortara

10

Instrument, Inc., Milwaukee, WI, USA). Folgende Parameter wurden analysiert: HF-Spektrum, HF-Variabilität sowie Art, Häufigkeit und Dauer von Herzrhythmusstörungen und Pausen.

Spiroergometrie Die Spiroergometrie wurde mit dem ZAN[®] 600 Fahrrad-Spiroergometer mit VIP[™] (Variable Impedance Pneumotachograph) Fluss-Sensor und einem Rampen-Protokoll mit einer Steigerung von 20 Watt/min durchgeführt und mit der ZAN[®]-Tech Software (beides nSpire Health GmbH, Oberthulba, Deutschland) ausgewertet. Analysiert wurden hier max. Last, die HF- und Blutdruckspektren, die max. Sauerstoffaufnahme (VO₂), der exspiratorische CO₂-Quotient (VE/VCO₂) sowie das Auftreten von Herzrhythmus- und Erregungsrückbildungsstörungen.

Echokardiographie Die Echokardiographie wurde auf einem iE33™ Ultraschallsystem (Philips Healthcare, Leiden, Niederlande) durchgeführt und die Messungen elektronisch mit der Centricity Carddas Software (GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, USA) digital im lokalen Bildarchivierungsarchiv (PACS) der UMG gespeichert. Die Messungen beinhalteten den zweidimensionalen Echtzeitmodus, den M-Mode sowie Doppleruntersuchungen in den Standardherzachsen (kurze und lange Achse, apikaler Vier- und Fünfkammerblick, subxiphoidale und suprasternale Achsen). Die Datenerhebung umfasste die Segmentierung der epi- und endokardialen Grenzen, die Flächen- und Volumenberechnung (nach biplaner Simpson-Methode), die Berechnung der ventrikulären Masse und Verkürzungsfraktion sowie die Ejektionsfraktion (EF) und die Dyssynchronie (Septum/LV-Hinterwand). Die Auswertung erfolgte mit der Image-Arena[™] (TomTec, Unterschleißheim, Deutschland) sowie OsiriX[©] Bildbearbeitungssoftware (Pixmeo Sarl , Bernex, Schweiz). Für die Studie relevanten Messungen beinhalteten EF, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Versatzstrecke des TK-Ansatzes im Vergleich zum Mitralklappenansatz, Flächen von RA, aRV, fRV, LA und LV im 4CV, optische Beurteilung des Grades der TI sowie morphologische Auffälligkeiten und zusätzliche Fehlbildungen wie Septumdefekte.

2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardialen MRT-Untersuchungen wurden nach den Richtlinien für Patienten mit angeborenen Herzfehlern von den Deutschen Gesellschaften für Kardiologie und Pädiatrische Kardiologie sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (KILNER et al. 2010) auf einem 1,5-Tesla Symphony[®] MRT Scanner (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Alle Patienten wurden nach einem standardisierten EA-Protokoll innerhalb einer Untersuchungszeit von je ca. 30 - 45 Minuten ohne Sedierung untersucht. Das Protokoll

beinhaltete Standardsequenzen der klinisch-radiologischen Untersuchung wie SSFP Cine-Aufnahmen im 4CV und Stapel in axialer und ventrikulärer kurzen Achse mit einem Sichtfeld alle Herzstrukturen mitsamt der großen Gefäße. Die folgenden Einstellungen wurden dabei angewandt: TR = 14 ms, TE = 2,6 ms, Flipwinkel = 20°, Schichtdicke = 5 mm, räumliche Auflösung max. 1,3 x 2,5 mm, ein paralleler Bildgebungsbeschleunigungsfaktor von 2 sowie ein retrospektives Gating und 20 - 30 Phasen pro Herzzyklus in Abhängigkeit von der HF.

Des Weiteren wurden zweidimensionale through-plane-Phasenkontrast-Flussmessungen in der aufsteigenden Aorta und dem Pulmonalarterienstamm (je senkrecht zu den Arterien und 1 cm über den entsprechenden Taschenklappen) in Atemstillstand angefertigt. Die Einstellungen





Abbildung 4: Dreidimensionale Reproduktion (A,B) (YALONETSKY et al. 2011) und Segmentierungsregeln (C,D) (HÖSCH et al. 2014b) der Ebstein-Anomalie in der kurzen Achse (A,C) und axialer Ausrichtung (B,D).

für die Flussmessungen waren wie folgt: räumliche Auflösung = $1,7 \times 1,7 \times 5,5 \text{ mm}$, TE/TR = 3,2/75,4, Flipwinkel = 30° , Kodierungsgeschwindigkeit = 130 - 450 cm/s und Rekonstruktion von 20 Phasen pro Herzzyklus.

Die Messungen der Herzvolumina, -funktionen und -muskelmassen wurden aus Stapeln mittels Multislice-Multiphasen-Technik in der ventrikulärer kurzen Achse sowie der axialen Ebene möglichst in Atemmittellage durchgeführt.

Die Segmentierung der einzelnen Schichten wurde sowohl axial wie auch in der kurzen Achse mit QMass[©] und Visia[®] Software (Medis, Leiden, Niederlande) und die Flächen sowie der TK-Versatz im 4CV mit der OsiriX[®] Bildbearbeitungssoftware (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) bestimmt. Endokardiale und epikardiale Grenzen wurden hierzu manuell für alle Patienten in End-Diastole und End-Systole für RA, aRV, fRV, LA und LV von einem Befunder definiert. Die Konturen wurden verblindet und randomisiert von einem weiteren erfahrenen Befunder kontrolliert und genehmigt. Im Bedarfsfall wurde eine Expertenmeinung eingeholt und im Konsensverfahren entschieden. Aus der Segmentierung wurden das end-diastolische Volumen (EDV), das end-systolische Volumen (ESV), das Schlagvolumen (SV), die EF, das Herzzeitvolumen (HZV), die Muskelmasse sowie die unter **3.1** beschriebenen Schweregrad-Indizes bestimmt. Die Daten der Flussmessung wurden per QFlow[©] Software (Medis, Leiden, Niederlande) ausgewertet.

Die Segmentierung der einzelnen Herzkammern wird in **Abbildung 4** dargestellt. Derzeit gibt es keine definierten Standards für die Segmentierung der rechtsseitigen Herzvolumina bei Patienten mit EA. In dieser Studie wurde der RA durch eine gerade Fläche auf der Ebene des ursprünglichen Segelklappenannulus vom aRV unterschieden. Um aRV von fRV abzugrenzen, wurde die dysmorphe TK im Detail nachverfolgt. Dies ist zwar aufwendiger, jedoch auch deutlich genauer als eine willkürliche Linie zur Definition der sehr variablen Morphologie heranzuziehen. Die LA- und LV-Segmentierung in der kurzen Achse folgte den Standards der American Heart Association (CERQUEIRA et al. 2002).

Referenzwerte für den Totalen Rechts/Links-Volumen-Index (R/L-Volumen-Index) wurden aus 4 MRT-Studien von gesunden Probanden entsprechenden Alters und Geschlechts errechnet (HUDSMITH et al. 2005; SIEVERS et al. 2007; SARIKOUCH et al. 2010; SARIKOUCH et al. 2011).

Der Grad der TI wurde mittels folgender Formel aus der Segmentierung des fRV und Flussmessungen des Truncus pulmonalis bestimmt: $TI = \left(\frac{fRVSV-PAante}{fRVSV-PAretro}\right) x 100$ (FRATZ et al. 2013b).

13

2.5 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und Statistica[®] (Stat Weich, North Melbourne, Australien) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der UMG. Die statistischen Methoden beinhalteten deskriptive Statistik, Korrelationskoeffizienten nach der Pearson-Methode für kontinuierliche Variablen sowie Spearman-Rangfolgen-Korrelation für ordinale Variablen (NYHA, TI[°] visuell) samt den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (nach Fisher-Transformation) und p-Werten des Tests r = 0. Bland-Altman-Plots wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den axialen und den Kurzachsen- Messungen aufzuzeigen. Die p-Werte der Bland-Altman Tests sind in bias = 0 angegeben.

3 Ergebnisse und Diskussion

Daten von 25 Patienten (72 % männlich, 28 % weiblich), welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 26 \pm 14 Jahre, 40 % waren < 18 Jahre. Patientenmerkmale und klinisch beurteilte Schwere der EA sind in **Tabelle 1** zusammengefasst und in der **Publikation I** im Detail aufgeführt.

Studienkohorte (n = 25)		$Mittelwert \pm SD$	Median (Spanne)
Klinische Daten	Alter (Jahre)	26 ± 14	23 (10-60)
	BMI (kg/m ²)	24 ± 6	25 (15-39)
	SaO ₂ (%)	98 ± 3	99 (85-100)
	NYHA (n (%))	I: 20 (80), II: 3 (12),	, III: 1(4) <i>,</i> IV: 1 (4)
Labor	BNP (ng/l)	74 ± 127	28 (10-547)
EKG	QRS-Dauer (ms)	115 ± 30	110 (50-160)
	QTc-Dauer (ms)	412 ± 29	413 (356-460)
Spiroergometrie	Max. VO ₂ (% vorhergesagt)	67 ± 22	72 (15-113)
	VE/VCO ₂ (% vorhergesagt)	$\textbf{118} \pm \textbf{36}$	111 (88-245)
	Max. O ₂ -Puls (% vorhergesagt)	79 ± 21	83 (26-114)
Echokardiographie	TI visuell ≥ moderat (n (%))	15 (60)	
	TK-Versatz (mm/m ²)	$\textbf{21} \pm \textbf{11}$	18 (8-49)
	TAPSE (cm)	2,8 ± 1,0	2,5 (1,7-5,2)
	LV-EF (biplan, Simpson) (%)	58 ± 9	58 (29-71)
Kardio-MRT	TK-Versatz (mm/m ²) [4CV]	23 ± 11	21 (8-45)
	RA-EDVi (ml/m²) [axial]	107 ± 56	97 (42-316)
	fRV-EDVi (ml/m ²) [axial]	118 ± 57	105 (79-347)
	fRV-EF (%) [axial]	47 ± 8	48 (29-62)
	TI (%) [axial + Fluss]	27 ± 24	15 (7-91)
	Links-HZVi (l/min·m²) [Fluss]	2,7 ± 0,8	2,5 (1,4-4,4)
	Rechts-HZVi (I/min·m²) [Fluss]	2,5 ± 0,7	2,5 (0,8-3,7)

Tabelle 1: Patientenmerkmale

3 Ergebnisse und Diskussion

Sieben Patienten in unserer Kohorte hatten einen ASD. Davon waren 3 katheterinterventionelle und 3 chirurgisch verschlossen. Ein Patient hatte zum Zeitpunkt der Untersuchungen einen ASD. Alle bis auf einen Patienten hatten eine normale SaO₂ (> 95 %). Insgesamt fielen in vielen Bereichen der klinischen Untersuchungen deutliche Zeichen der Rechts- wie auch Linksherzinsuffizienz auf, welche im Weiteren ausführlicher dargelegt werden.

Unter den Laborbefunden war vor allem der Plasma-BNP-Level auffällig. Bei 16 % der Patienten war der Messwert deutlich über die Herzinsuffizienz-Schwelle von 100 ng/l erhöht.

Alle Patienten waren zwar im Sinusrhythmus, die QRS-Dauer war jedoch bei 64 % > 110 ms und die korrigierte QT-Zeit bei 20 % > 440 ms verlängert. Elf Patienten (44 %) hatte einen kompletten Rechtsschenkelblock. Die 24-h-Langzeit-EKG-Analyse zeigte bei keinem Patienten höhergradige Arrhythmien.

In der Spiroergometrie war der max. VO_2/kg bei 92 % der Patienten erniedrigt und die VE/VCO_2 Werte bei 38 % der Studienpopulation erhöht.

Echokardiographisch wiesen die meisten Patienten (60 %) eine mäßige bis schwere TI auf. Die TAPSE als Zeichen der longitudinalen systolischen RV-Funktion hatte eine Spanne von 1,7 - 5,2 cm. Sie war bei 24 % mit < 2 cm reduziert, bei 16 % jedoch mit > 4 cm supra-normal bzw. erhöht. Die biplane LV-EF (modifiziert nach Simpson) war in 15 Fällen (60 %) mit < 60 % reduziert.

Die MRT-Daten aller 25 Patienten sind in **Publikation I** detailliert zusammengefasst. Ein Vergleich der axialen und ventrikulären kurzen Achse mit der Bland-Altman-Methode zeigte keinen Unterschied der beiden Methoden. In einem Vergleich von TK-Versatz (mm/m²) und der bereits beschriebenen Schweregradeinteilung nach CELERMAJER et al. (1992) ((RA+aRV)/(fRV+LA+LV) im 4CV) zwischen Echokardiographie und MRT war ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen. Vergrößerte RA- und fRV-EDVi wurden bei je 44 % der Patienten ermittelt. Bei 56 % fand sich eine reduzierte fRV-EF und bei 24 % eine reduzierte LV-EF in der axialen MRT Darstellung.

3.1 Schweregrad-Indizes

Keine der im MRT beurteilten Herzkammern zeigte für sich alleine genommen eine signifikante Korrelation mit ausreichend vielen klinisch etablierten Herzinsuffizienzmarkern. So korrelierten z.B. Kammervolumina und -funktionen von RA, fRV und LV jeweils nur mit wenigen der bestimmten Parametern aus der **Tabelle 1**. Um die Schwere der Erkrankung dennoch deutlicher mit der MRT beurteilen zu können, wurden bereits bekannte sowie neu definierte Schweregrad-Indizes ermittelt und mit diesen korreliert. Einige der so erhobenen Indizes sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Indizes		Severity-Index	Severity-Index	fRV/LV –	Totaler R/L -
		4CV	Volumen	EDV-Index	Volumen - Index
		(CELERMAJER et	(Höscн et al.	(TOBLER et al.	(Höscн et al.
		al. 1992)	2014b)	2013)	2014b)
Berechnung		Echo., Fläche	MRT, Volumen	MRT, Volumen	MRT, Volumen
		FRV RA RA	RA RV LV	fRV	RA LA LV
		(RA+aRV)/	(RA+aRV)/	fRV-EDV /	(RA+aRV+fRV)/
		(fRV+LA+LV)	(fRV+LA+LV)	LV-EDV	(LA+LV)
Ergebnisse	n				
10 - 18 Jahre	10	0,7±0,6	0,6±0,6	1,5 \pm 0,6	2,6 ± 1,8
> 18 Jahre	15	0,7±0,4	$\textbf{0,5}\pm\textbf{0,1}$	1,7 ± 1,4	2,6 ± 1,6
alle	25	0,7±0,5	0,5 ± 0,4	1,7±1,1	2,6±1,7
Referenzwerte				1,1±0,1	1,1±0,1

Tabelle 2: Schweregrad-Indizes der Ebstein-Anomalie erhoben aus bildgebenden Verfahren; modifiziert nach Hösch et al. (2014b). Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

Der R/L-Volumen-Index (berechnet aus end-diastolischen Volumina von: (RA+aRV+fRV)/ (LA+LV) (siehe **Abbildung 5**) betrug 2,6 \pm 1,7 (Grenzwerte: 1,2 - 7,7). Referenzwerte für diesen neuen Index wurden anhand von 4 Studien an gesunden Probanden aus der aktuellen Literatur für Kinder (8 - 18 Jahre) und Erwachsene und das weibliche und männliche Geschlecht getrennt berechnet und betrugen 1,1 \pm 0,1 (Grenzwerte: 1,0 - 1,2).

3 Ergebnisse und Diskussion



Abbildung 5: Illustration der Berechnung des Totalen Rechts/Links-Volumen-Index in axialer Bildebene: (RA+aRV+fRV)/(LA+LV) (Höscн et al. 2014b)

Die erhobenen Indizes wurden in einem weiteren Schritt mit den klinisch ermittelten Herzinsuffizienzmarkern korreliert. Diese Korrelationen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Von den ermittelten Indizes ergaben sich die meisten Korrelationen von Herzinsuffizienzparametern mit dem R/L-Volumen-Index. Dieser zeigte eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten (r) von > 0,4 bzw. < -0,4 und einem entsprechenden p-Wert < 0,05 mit folgenden Parametern: SaO₂, BNP, QRS- und QTc-Dauer, max. VO₂/kg, max. O₂-Puls, VE/VCO₂, TAPSE, Schwere der TI sowohl in der Echokardiographie als auch in der MRT gemessen, TK-Versatz sowie dem systemischen und pulmonalen Herzzeitvolumen.

Der 2013 von TOBLER et al. beschriebene MRT-basierte Index aus fRV-EDV/LV-EDV korrelierte mit 77 % dieser Parameter. Unter anderem fand sich hier keine signifikante Korrelation mit den QRS- und QTc-Dauern. EKG-Parameter wie diese wurden jedoch von EGIDY ASSENZA et al. (2013) als Marker für eine eingeschränkte RV-Funktion sowie eine geringere Belastbarkeit bei Patienten mit EA beschrieben. Ein nicht in **Tabelle 2** aufgenommener Index aus RA-EDV/LA-EDV korrelierte mit 46 % der oben genannten Herzinsuffizienzmarker. Darüber hinaus wurde ein Index aller rechts- zu linksseitigen Herzflächen im end-diastolischen 4CV in der Echokardiographie berechnet, welcher mit nur 39 % der Werte korrelierte. Lediglich 15 % der Korrelationen fanden sich für die ursprüngliche Flächen-Schweregradeinteilung nach CELERMAJER et al. (1992) ((RA+aRV)/(fRV+LA+LV) im 4CV) und 23 % für dessen modifizierten Volumen-Index in der MRT. Keine Korrelation fand sich mit dem oft verwendeten TK-Versatz im 4CV.

Indiana	Severity-Index	Severity-Index	fRV/LV –	Totaler R/L –
muizes	4CV	Volumen	EDV - Index	Volumen - Index
Klinische Daten				
	r=0,499; p=0,011	r=0,507; p=0,012	r=0,201; p=0,347	r=0,401; p=0,052
ΝΥΠΑ	CI=0,127-0,738	CI=0,128-0,747	CI=-0,215-0,549	CI=-0,002-0,683
6.0	r=0,096; p=0,654	r=0,074; p=0,731	r=-0,854; p<0,0001	r=-0,554; p=0,005
3 d U ₂	CI=-0,313-0,472	CI=-0,332-0,455	CI=-0,932-(-0,679)	CI=-0,774-(-0,190)
RND	r=0,110; p=0,62	r=0,151; p=0,49	r=0,877; p<0,0001	r=0,691; p=0,0003
DINF	CI=-0,309-0,490	CI=-0,272-0,520	CI=0,721-0,944	CI=0,383-0,852
	r=0,581; p=0,004	r= 0,530; p=0,009	r=0,167; p=0,45	r=0,432; p=0,039
QN3-Dauei	CI=0,217-0,793	CI=0,148-0,764	CI=-0,257-0,532	CI=0,024-0,707
OTc-Dauer	r=0,319, p=0,14	r=0,468; p=0,024	r=0,295; p=0,17	r=0,465; p=0,029
QTC-Dauer	CI=-0,105-0,636	CI=0,068-0,728	CI=-0,130-0,620	CI=0,064-0,727
Spiroergometrie				
	r=-0,257; p=0,25	r=-0,250; p=0,26	r=-0,462; p=0,030	r=-0,479; p=0,024
$VIdX. VO_2$	CI=-0,601-0,180	CI=-0,597-0,187	CI=-0,730-(-0,049)	CI=-0,740-(-0,070)
	r=0,101; p=0,66	r=0,182; p=0,42	r=0,486; p=0,022	r=0,426; p=0,048
VE/VCO ₂ (%)	CI=-0,327-0,491	CI=-0,253-0,550	CI=0,079-0,744	CI=0,005-0,708
Max O - Puls	r=-0,301; p=0,17	r=-0,410; p=0,058	r=-0,436; p=0,042	r=-0,532; p=0,011
V_2 - F us	CI=-0,630-0,135	CI=-0,699-0,014	CI=-0,714-(-0,017)	CI=-0,770-(-0,139)
Echokardiographie				
Their	r=0,108; p=0,608	r=0,284; p=0,180	r=0,660; p=0,001	r=0,557; p=0,005
TT VISUEII	CI=-0,294-0,474	CI=-0,132-0,607	CI=0,343-0,833	CI=0,194-0,776
TADSE	r=0,035; p=0,88	r=0,222; p=0,31	r=0,615; p=0,002	r=0,554; p=0,006
IAPSE	CI=-0,374-0,432	CI=-0,204-0,571	CI=0,266-0,812	CI=0,180-0,778
Kardio-MRT				
TK-Vorsatz	r=0,655; p=0,001	r=0,689; p=0,0003	r=0,266; p=0,22	r=0,583; p=0,004
IN-VEISALZ	CI=0,326-0,833	CI=0,380-0,851	CI=-0,160-0,601	CI=0,220-0,794
TI (%)	r=-0,021; p=0,95	r=0,027; p=0,93	r=0,922; p<0,0001	r=0,692; p=0,009
	CI=-0,544-0,516	CI=-0,511-0,549	CI=0,743-0,974	CI=0,220-0,889
Links-H7Vi	r=-0,285; p=0,35	r=-0,217; p=0,48	r=-0,643; p=0,018	r=-0,620; p=0,024
	CI=-0,703-0,301	CI=-0,665-0,362	CI=-0,869-(-0,138)	CI=-0,860-(-0,101)
Rechts-HZVi	r=-0,260; p=0,39	r=-0,259; p=0,39	r=-0,737; p=0,004	r=-0,683; p=0,010
	CI=-0,689-0,324	CI=-0,689-0,325	CI=-0,907-(-0,303)	CI=-0,886-(-0,204)

Tabelle 3: Vergleich der Korrelation zwischen verschiedenen Schweregrad-Indizes und klinischen Herzinsuffizienz- und Funktionsparametern; modifiziert nach Hösch et al. (2014b). Angegeben sind Korrelationskoeffizienten (r) mit entsprechenden p-Werten und 95 %-Konfidenzintervallen (CI).

3 Ergebnisse und Diskussion

Dies ist die erste prospektive Studie, die einen MRT-Index definiert, welcher die Herzfunktion von Patienten mit EA repräsentiert und in Beziehung mit verschiedenen Herzinsuffizienzmarkern setzt. Dieser neu definierten R/L-Volumen-Index ist einfach zu bestimmen, berücksichtigt die transversale sowie longitudinale mechano-kinetische Wechselwirkung des gesamten malformierten Herzens und kann möglicherweise als prädiktiver Faktor für den geeigneten Zeitpunkt eines therapeutischen Eingriffs bei diesen Patienten dienen.

Ein Vergleich des R/L-Volumen-Index zwischen Patienten mit EA und einem aus Literaturwerten abgeleiteten alters- und geschlechtsangepassten gesunden Referenzkollektiv (HUDSMITH et al. 2005; SIEVERS et al. 2007; SARIKOUCH et al. 2010; SARIKOUCH et al. 2011) zeigte niedrigere bzw. Normalwerte bei gesunden Probanden (*Tabelle 2*). Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit EA in dieser Studie einen deutlich höheren R/L-Volumen-Index parallel mit einem zunehmenden Grad der Herzinsuffizienz.

Statt detailliert und zeitaufwendig jede einzelne Herzkammer zu definieren - vor allem auf der rechten Herzseite ist dies problematisch – werden beim R/L-Volumen-Index die rechts- wie auch linksseitigen Herzkammern als Gesamtvolumen bestimmt, ohne z.B. die dysplastische und z.T. fenestrierte TK als Grenze zwischen aRV und fRV segmentieren zu müssen. Dies macht diesen Index deutlich einfacher zu berechnen als die herkömmlichen Schweregrad-Indizes.

TOBLER et al. (2013) waren die ersten, die funktionelle MRT-Daten und eine Reihe von spiroergometrischen Belastungsparametern in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit EA untersucht haben. Sie stellten einen MRT-Index aus fRV-EDV/LV-EDV vor, welcher helfen sollte, die Schwere der EA besser einordnen zu können. Diese Methode gestaltet sich jedoch in Hinblick auf die Reproduzierbarkeit problematisch, da man darauf angewiesen ist die TK präzise zu segmentieren um damit den fRV fehlerfrei abzugrenzen (FRATZ et al. 2013b; YALONETSKY et al. 2011). Anders als bei TOBLER et al. (2013) zeigt die hier vorgestellten Studie eine gute Korrelation zwischen MRT-Daten und Belastungsparametern wie max. VO₂/kg und VE/VCO₂, die bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern als Prädiktor für einen schlechten Verlauf (d.h. Krankenhausaufenthalte, Todeszeitpunkt etc.) angesehen werden (DILLER et al. 2005).

Der neue R/L-Volumen-Index berücksichtigt zudem das gesamte mechanische Zusammenspiel von rechter und linker Herzseite (transversal) sowie der Atrien mit den Ventrikeln (longitudinal). Vermutlich ist ein besseres Verständnis der longitudinalen und transversalen mechanischen und elektrischen Wechselwirkungen der Herzkammern ein wichtiger Schlüssel zum Verständnis der veränderten Mechano-Kinetik bei Patienten mit EA.

20

3 Ergebnisse und Diskussion

Der neue Index scheint ein geeignetes Bildgebungs-Äquivalent für diese längs- und querfunktionellen Interaktionen zu sein. Der 1992 durch CELERMAJER et al. beschriebene Schweregrad-Index (RA+aRV)/(fRV+LA+LV) vermischt longitudinale und transversale Wechselwirkungen der Herzkammern. Er verbindet RA und aRV auf einer Längsachse, während der fRV mit linksseitigen Flächen und Funktionen kombiniert wird. Dies führt möglicherweise zu einer weniger genauen Beschreibung der hämodynamischen Eigenschaften bei Patienten mit EA. Schon in früheren Studien korrelierte dieser Index nicht gut mit Herzinsuffizienzparametern wie BNP oder max. VO₂ (TROJNARSKA et al. 2006; TOBLER et al. 2013).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die sehr gute Korrelation des neuen R/L-Volumen-Index mit den meisten in der klinischen Routine für Patienten mit EA etablierten Herzinsuffizienzmarkern (*Tabelle 3*). Dazu gehören die klinische Beurteilung der Patienten (SaO₂) (PARANON und ACAR 2008), Laborwerte (TROJNARSKA et al. 2006), das EKG (QRS- und QTc-Dauer) (EGIDY ASSENZA et al. 2013; HOU et al. 2012), die Spiroergometrie (max. VO₂/kg, max. O₂-Puls, VE/VCO₂) (TOBLER et al. 2013; TROJNARSKA et al. 2006), die Echokardiographie (TAPSE, TI°) (NIHOYANNOPOULOS et al. 1986) sowie funktionelle Daten aus der MRT (YALONETSKY et al. 2011; LEE et al. 2012; STEINMETZ et al. 2012). Frühere Studien haben bereits Daten der Bildgebung verwendet, um eine zuverlässigere Bestimmung der Schwere von EA zu erfassen. Eine einfache und zudem genaue Messmethode wurde jedoch bisher nicht vorgestellt. Die gebräuchlichen Klassifikationen nach CELERMAJER et al. (1992) und CARPENTIER et al. (1988) haben bisher keine Korrelation mit Herzinsuffizienzmarkern wie max. VO₂/kg gezeigt (TOBLER et al. 2013; TROJNARSKA et al. 2006). Auch in der hier vorgestellten Studie korrelierte der Schweregrad-Index nach CELERMAJER et al. (1992) (echokardiographisch wie auch in der MRT bestimmt) mit nur wenigen der untersuchten Herzinsuffizienzparameter.

Derzeit wird der Zeitpunkt von notwendigen therapeutischen Eingriffen bei Patienten mit EA hauptsächlich durch Symptome bestimmt (ATTENHOFER JOST et al. 2007; BONOW et al. 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern eine bildgebungsbasierte Klassifizierung der Schwere der EA, die als Vorhersagefaktor für einen optimalen Zeitpunkt von therapeutischen Interventionen in dieser Gruppe von Patienten dienen könnten.

3.2 Einschränkungen

Die Studie hat die typischen Einschränkungen einer Querschnittsstudie mit relativ kleinem Stichprobenumfang und heterogenem Patientenalter. Wegen der sehr geringen Prävalenz der EA ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Eine prospektive Längsschnitt- Multicenter-Studie wäre ideal, um eine stärkere statistische Aussagekraft zu erreichen und um die Auswirkung des R/L-Volumen-Index auf einen optimalen Therapiezeitpunkt und den klinischen Verlauf der Patienten zu bestimmen. Allerdings ist die Größe der hier vorgestellten Patientenkohorte vergleichbar mit den Patientenzahlen in den bisher veröffentlichten Studien (ATTENHOFER JOST et al. 2012; TOBLER et al. 2013; FRATZ et al. 2013b; LAI et al. 2008; LEE et al. 2012).

Zudem hatten nur 20 % der Patienten in dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine schwere Form der EA mit manifesten Symptomen einer Herzinsuffizienz. Dies ist auf die in Deutschland gut zugänglichen konservativen und operativen Therapieangebote für Patienten mit EA und Herzinsuffizienzproblematik zurückzuführen (LINDINGER et al. 2010).

Eine MRT-Flussmessung der TK zur genaueren Beurteilung einer TI wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Die Fluss-Darstellung der Atrioventrikularklappen ist in der Regel aufwendig und aufgrund der Bewegung des Klappenrings während der ventrikulären Systole anfällig für Fehler. Dieses Problem wird durch die malformierte und teils fenestrierte TK der EA zusätzlich verstärkt (BONELLO und KILNER 2012). Schließlich wurde auch die prospektive Bedeutung des vorgestellten R/L-Volumen-Index als Prädiktor für den klinischen Verlauf noch nicht untersucht. Da jedoch alle Patienten in der Datenbank der UMG registriert sind, können diese prospektiven Daten in der Zukunft noch erhoben und damit die Bedeutung des Index für die klinische Beurteilung dieser Patienten zusätzlich untermauert werden.

3.3 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Ebstein-Anomalie korreliert der aus der MRT abgeleitet Totale Rechts / Links-Volumen-Index am besten mit etablierten Parametern der Herzinsuffizienz sowie mit dem klinischen Zustand der Patienten. Darüber hinaus ist er sehr einfach aus axialen oder Kurzachsen- MRT-Schichtbildern zu erstellen, berücksichtigt sowohl die transversale wie auch longitudinale mechanische Herzinteraktion und ist bei Patienten mit EA deutlich höher als in Kontrollgruppen aus gesunden Probanden. Durch diesen neuen R/L-Volumen-Index könnte der Schweregrad der EA zuverlässiger als durch zuvor beschriebene Schweregradeinteilungen bestimmt werden, so dass er als Vorhersagefaktor für einen optimalen Zeitpunkt von therapeutischen Interventionen in dieser Gruppe von Patienten dienen könnte.

Es wird vorgeschlagen, den R/L-Volumen-Index neben anderen Markern der Herzinsuffizienz in die klinische Routineuntersuchung von Patienten mit EA aufzunehmen, um damit die Schwere der Erkrankung besser überwachen zu können. Weitere prospektive Studien an einer größeren Zahl von Patienten zum prognostischen Wert des R/L-Volumen-Index sind notwendig, um dieses Ergebnis zu untermauern.

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. Rofo <u>184</u>, 345–368

Alfakih K, Plein S, Bloomer T, Jones T, Ridgway J, Sivananthan M (2003): Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging <u>18</u>, 25–32

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

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

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK (2007): Ebstein's anomaly. Circulation <u>115</u>, 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 <u>28</u>, 1147–1159

Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JHC, Geest RJ (2010): Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. Int J Cardiovasc Imaging <u>26</u>, 27–40

Baumgartner H, Bonhoeffer P, Groot NMS de, Haan F de, 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 <u>31</u>, 2915–2957

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 Cardiovasc Dis <u>105</u>, 605–613

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT et al. (2008): 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation <u>118</u>, e523-661

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 <u>96</u>, 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 <u>19</u>, 1041–1046

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002): Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation <u>105</u>, 539–542

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 <u>50</u>, 137–147

Dearani JA, Danielson GK (2000): Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. Ann Thorac Surg <u>69</u>, S106-17

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 <u>31</u>, 229–233

Diller G, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA et al. (2005): Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation <u>112</u>, 828–835

Ebstein W (1866): Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Mißbildung derselben. Arch Anat Physiol, 238–254

Edwards WD (1993): Embryology and Pathologic Features of Ebstein's Anomaly. Prog Pediatr Cardiol <u>2</u>, 5–15

Egidy Assenza E, 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 <u>34</u>, 191–200

Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW (2012): The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. J Am Coll Cardiol <u>60</u>, 2140–2149

Engelen K, Postma AV, Meerakker JBA, Roos-Hesselink JW, Helderman-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 <u>21</u>, 113–117

Engle MA, Payne T, Bruins C, Taussig HB (1950): Ebstein's anomaly of the tricuspid valve; report of three cases and analysis of clinical syndrome. Circulation <u>1</u>, 1246–1260

Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, Yoo S, Powell AJ (2013a): 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 <u>15</u>, 51

Fratz S, Janello C, Müller D, Seligmann M, Meierhofer C, Schuster T, Schreiber C, Martinoff S, Hess J, Kühn A et al. (2013b): The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in Ebstein's anomaly. Int J Cardiol <u>167</u>, 258–261

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 <u>171</u>, 404–412

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 <u>172</u>, 436–442

Haas NA, Kleideiter U: Kinderkardiologie. Thieme, Stuttgart 2011

Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR et al. (2006): ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. J. Am Coll Cardiol <u>48</u>, 1475–1497

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. Journal of Cardiol Ther <u>1</u>, 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 <u>7</u>, 601–609

Hou Y, Fang P, Li H, Lei S, Bao J, Hu J, Yu J, Zhang S (2012): Clinical analysis of arrhythmia in 297 Ebstein's anomaly patients. Chin Med J <u>125</u>, 3587–3588

Hudsmith L, Petersen S, Francis J, Robson M, Neubauer S (2005): Normal Human Left and Right Ventricular and Left Atrial Dimensions Using Steady State Free Precession Magnetic Resonance Imaging. J Cardiovasc Magn Reson <u>7</u>, 775–782

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 <u>31</u>, 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 <u>163</u>, 486–491

Lackner K, Steudel A, Krahe T, Becher H, Gieseke J, Thurn P (1987): Kardio-MRT. Untersuchungstechnik und topographisch-anatomischer Bildinhalt. Rofo <u>146</u>, 249–255

Lai WW, Powell AJ, Geva T (2008): 1058 The extent of tricuspid valve septal displacement adversely affects right ventricular function in Ebstein anomaly: a cardiac MRI study. J Cardiovasc Magn Reson <u>10</u>, A183

Lee CM, Sheehan FH, Bouzas B, Chen SSM, Gatzoulis MA, Kilner PJ (2012): The shape and function of the right ventricle in Ebstein's anomaly. Int J Cardiol <u>167</u>, 704–710

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 <u>222</u>, 321–326

Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, Meisinger C, Leitzmann M, Hense H, Schunkert H et al. (2013): Long-term pattern of brain natriuretic peptide and Nterminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. Eur J Heart Fail <u>15</u>, 859–867

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 <u>12</u>, 65

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J <u>33</u>, 1787–1847

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 <u>28</u>, 70–81

Nihoyannopoulos P, McKenna WJ, Smith G, Foale R (1986): Echocardiographic assessment of the right ventricle in Ebstein's anomaly: relation to clinical outcome. J Am Coll Cardiol <u>8</u>, 627–635

Nora JJ, Nora AH, Toews WH (1974): Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. Lancet <u>2</u>, 594–595

Oxenius A, Attenhofer Jost CH, Prêtre R, Dave H, Bauersfeld U, Kretschmar O, Seifert B, Balmer C, Valsangiacomo Buechel ER (2013): Management and outcome of Ebstein's anomaly in children. Cardiol Young <u>23</u>, 27–34

Paranon S, Acar P (2008): Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: from fetus to adult: congenital heart disease. Heart <u>94</u>, 237–243

Popelová J, Kotaška K, Černý S, Prokopová M, Rubáček M (2012): Range and distribution of NTproBNP values in stable corrected congenital heart disease of various types. Can J Cardiol <u>28</u>, 471–476

Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, Rahman T, Probst S, Baars MJH, Bauer U, Pickardt T, Sperling SR, Berger F et al. (2011): Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. Circ Cardiovasc Genet <u>4</u>, 43–50

Rebergen SA, Roos A de (2000): Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. Herz <u>25</u>, 365–383

Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, Leismann, B., Kelter-Kloepping A, Koerperich H, Kuehne T, Beerbaum P (2010): Sex-Specific Pediatric Percentiles for Ventricular Size and Mass as Reference Values for Cardiac MRI: Assessment by Steady-State Free-Precession and Phase-Contrast MRI Flow. Circ Cardiovasc Imaging <u>3</u>, 65–76

Sarikouch S, Körperich H, Böthig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kühne T (2011): Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects. J Magn Reson Imaging <u>33</u>, 1028–1039

Sievers B, Addo M, Breuckmann F, Barkhausen J, Erbel R (2007): Reference Right Atrial Function Determined by Steady-State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance. J Cardiovasc Magn Reson <u>9</u>, 807–814

Steinmetz M, Preuss HC, Lotz J (2012): Non-Invasive Imaging for Congenital Heart Disease – Recent Progress in Cardiac MRI. J Clin Exp Cardiolog <u>S8</u>, 008

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 <u>165</u>, 146–150

Trojnarska O, Szyszka A, Gwizdała A, Siniawski A, Oko-Sarnowska Z, Chmara E, Straburzyńska-Migaj E, Katarzyński S, Cieśliński A (2006): Adults with Ebstein's anomaly—Cardiopulmonary exercise testing and BNP levels. Int J Cardiol <u>111</u>, 92–97

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

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

Watson H (1974): Natural history of Ebstein's anomaly of tricuspid valve in childhood and adolescence. An international co-operative study of 505 cases. Br Heart J <u>36</u>, 417–427

WMA (World Medical Association) (2013): Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA <u>310</u>, 2191–2194

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 <u>107</u>, 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 <u>5</u>, 289–295

5 Publikationen

Publikation I:

Hösch O, Sohns JM, Nguyen T, Lauerer P, Rosenberg C, Kowallick JT, Kutty S, Unterberg C, Schuster A, Faßhauer M, Staab W, Paul T, Lotz J, Steinmetz M (2014): 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 <u>7</u>, 601–609.

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001467

URL: http://circimaging.ahajournals.org/content/7/4/601.long

Publikation II:

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

DOI: 10.6051/j.issn.2309-6861.2014.01.45

URL: http://www.ghrnet.org/index.php/jct/article/view/801/907

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. T. Paul, Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, danke ich ganz herzlich für die Ermöglichung der Promotion, die Überlassung des Themas und die fortdauernde Unterstützung.

Zudem möchte ich Herrn Dr. med. M. Steinmetz für die ausgezeichnete Betreuung danken. Er hat meine wissenschaftliche Arbeit in hohem Maße gefördert und entscheidende Hilfestellungen bei der Planung und Durchführung der Studie gegeben. Ich danke ihm für die wertvollen Diskussionen und Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit sowie der stets unkomplizierten und sehr produktiven Zusammenarbeit.

Ein besonderes Dankeswort gilt auch Herrn Prof. Dr. med. J. Lotz sowie der interdisziplinären Arbeitsgruppe Kardiale Bildgebung des UMG Herzzentrums Göttingen. Sie hatten stets ein offenes Ohr bei technischen und fachlichen Fragen und Problemen und haben mich bei der Aufbereitung und Auswertung der Daten sowie bei der Vorbereitung auf Veröffentlichungen und Vorträgen bedeutend unterstützt.

Frau Dr. rer. nat. A. Zapf aus der Abteilung für Medizinische Statistik danke ich für die fachkundige Beratung in statistischen Fragen.

Meinen Dank möchte ich auch an das gesamte Team der Kinderkardiologischen Poliklinik sowie an das MRT-Team richten. Sie haben mich immer sehr freundlich und geduldig empfangen, mich trotz des belastenden Arbeitsalltags bei allen Untersuchungen unterstützt und mir durch ihre ausgezeichnete Arbeit qualitativ hochwertige Untersuchungsdaten und MRT-Aufnahmen zur Verfügung gestellt.

Lebenslauf

Ich wurde am 18. Oktober 1986 als einziges Kind meiner Eltern Natalia Köhler und Johann Becker in Swerdlowsk (Russland) geboren. Nach dem Umzug meiner Familie nach Deutschland im Jahre 1992 besuchte ich zunächst die Grundschule (1993-1997) und anschließend das Geschwister-Scholl-Gymnasium in Münster. Dort machte ich 2006 mein Abitur. Im Anschluss daran absolvierte ich ein Freiwilliges Soziales Jahr im sozialen Dienst eines Altenheims, bevor ich 2007 meine Ausbildung zur Rettungsassistentin begann und diese 2009 abschloss. Im Oktober 2009 begann ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen. Den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich im August 2011, den zweiten im April 2015. Im Mai 2015 begann ich mein Praktisches Jahr in Göttingen. Neben dem Studium übte ich einige Teilzeitbeschäftigungen aus, u.a. als Rettungsassistentin und als pflegerischstudentische Hilfskraft auf der Intensivstation des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende.

Ende 2012 begann ich die Dissertationsarbeit mit dem Titel "Der Totale Rechts/Links -Volumen - Index: ein neuer MRT-Parameter zur Evaluation des Schweregrads der Ebstein -Anomalie - ein prospektiver Vergleich mit verschiedenen klinischen Herzinsuffizienzparametern" in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Hierfür erhielt ich im SS 2013 und im WS 2013/2014 je ein Gö4med Voll- und ein Teilzeitstipendium der Förderlinie A (Förderung von Forschungsaufenthalten). Im Oktober 2014 nahm ich am *Young Investigator Award* Finale der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) teil und gewann im Juni 2015 den Wissenschaftspreis der DGPK des Jahres 2015.

33