

Aus dem  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
(Professor Dr. med. J. Lotz)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Korrelation von Volumen des rechten Vorhofs mit dem Auftreten  
von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien  
bei Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie**

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

vorgelegt von  
Christina Rosenberg, geborene Schulte  
aus  
Rheda-Wiedenbrück

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. H.K. Kroemer  
Referent: Prof. Dr. J. Lotz  
Ko-Referent: Prof. Dr. M. Sigler  
Drittreferent: Prof. Dr. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 29.11.2016

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

**" Korrelation von Volumen des rechten Vorhofs mit dem Auftreten  
von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien  
bei Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie"**

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel  
verwendet zu haben.

Göttingen, den 12.04.2016

.....

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Fallot-Tetralogie</b> .....	<b>1</b>
1.1.1	Pathologie.....	1
1.1.2	Klinik .....	2
1.1.3	Therapieoptionen.....	3
<b>1.2</b>	<b>Herzrhythmusstörungen bei Fallot-Patienten</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3</b>	<b>MRT- Untersuchung</b> .....	<b>6</b>
1.3.1	Technik der MRT .....	7
1.3.2	SSFP-Sequenz.....	10
1.3.3	HASTE-Sequenz .....	10
1.3.4	Flussmessungen.....	10
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>MRT</b> .....	<b>13</b>
2.2.1	MRT-Technik.....	13
2.2.2	MRT-Bildanalyse .....	14
<b>2.3</b>	<b>Langzeit-EKG</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Vorhofvolumina in der SSFP Cine- und in der HASTE-Sequenz</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3</b>	.....	<b>24</b>
<b>3.4</b>	<b>Ventrikelvolumina</b> .....	<b>24</b>
<b>3.5</b>	<b>24 h-EKG-Auswertung</b> .....	<b>24</b>
3.5.1	Supraventrikuläre Arrhythmien .....	26
3.5.2	Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) .....	26
3.5.3	Supraventrikuläre Couplets.....	27
3.5.4	Supraventrikuläre Tachykardien .....	27
3.5.5	Ventrikuläre Arrhythmien.....	28
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Rechtsherz-Interaktion</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>MRT-Sequenzen</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>Geschlechtsspezifische Korrelationen</b> .....	<b>33</b>

<b>4.4</b>	<b>Die Rolle des Body Mass Index .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5</b>	<b>Ventrikel.....</b>	<b>34</b>
<b>4.6</b>	<b>Studieneinschränkungen .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>43</b>

## Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
ASD	Vorhofseptumdefekt
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
cMRT	Cardio-MRT
Coro	coronare Ebene
cTOF	Patienten mit operativ korrigierter Fallot-Tetralogie
df	Freiheitsgrade ( <i>degrees of freedom</i> )
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
Exp	Estimator-Regressionskoeffizient
HASTE	Half Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo-Sequenz
HF	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
LV EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden

OR	Odds Ratio
p-Wert	Signifikanzwert
PC-MRT	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
QRS-Komplex	Kammerkomplex im EKG
RA	rechtes Atrium
LA	linkes Atrium
aEDV	atriales enddiastolisches Volumen
aEDVi	atriales enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche
aESV	atriales endsystolisches Volumen
aESVi	atriales endsystolisches Volumen pro Körperoberfläche
RV	rechter Ventrikel
RV EF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RV-PA-Conduit	Conduit zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt ( <i>right ventricular outflow tract</i> )
SD	Standardabweichung
SSFP Cine	Steady state free procession Cine-Sequenz
SV	Schlagvolumen
SV	supraventrikulär
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
T1	Konstante der Längsrelaxation
T2	Konstante der Querrelaxation
TE	time of echo
TOF	Fallot-Tetralogie
TR	time of repetition

Trans	transversale Ebene
vEDV	ventrikuläres enddiastolisches Volumen
vEDVi	ventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche
VES	ventrikuläre Extrasystolen
vESV	ventrikuläres endsystolisches Volumen
vESVi	ventrikuläres endsystolisches Volumen pro Körperoberfläche
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich

## Publikationsliste

### Originalarbeit

Sohns JM\*, **Rosenberg C\***, Zapf A, Unterberg-Buchenwald C, Staab W, Schuster A, Kowallick JT, Hösch O, Nguyen TT, Fasshauer M, Paul T, Lotz J, Steinmetz M (2015): Right Atrial Volume is increased in Corrected Tetralogy of Fallot and correlates with the Incidence of Supraventricular Arrhythmia: A CMR Study. *Pediatr Cardiol.*; 36(6):1239-47. doi: 10.1007/s00246-015-1152-2. Epub 2015 Apr 11.

\*Geteilte Erstautorenschaft

### Kongressbeiträge

**Schulte C**, Steinmetz M, Sohns JM, Zapf A, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Becker O, Kowallick JT, Paul T, Lotz J: Das rechtsatriale Volumen bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie korreliert mit der Inzidenz von supraventrikulären Arrhythmien: eine MRT-Studie. Deutsche Kardiagnostiktage 2013, Leipzig. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. P06.

Steinmetz M, Sohns JM, Unterberg-Buchwald C, **Schulte C**, Lotz J: Das rechtsatriale Volumen bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie korreliert mit der Inzidenz von



supraventrikulären Arrhythmien – eine MRT-Studie. 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung 2013. Mannheim. Poster 448.

Sohns JM, **Schulte C**, Zapf A, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Kowallick J, Preuss C, Fasshauer M, Nguyen TT, Paul T, Lotz J, Steinmetz M: Right Atrial Volume in Tetralogy of Fallot Correlates with the Incidence of supraventricular Arrhythmia: A MRI Study. American Heart Association, AHA, Dallas, 2013. Abstract Poster Session. APS.108.06. MR Imaging in Clinical Syndromes. No 17700.

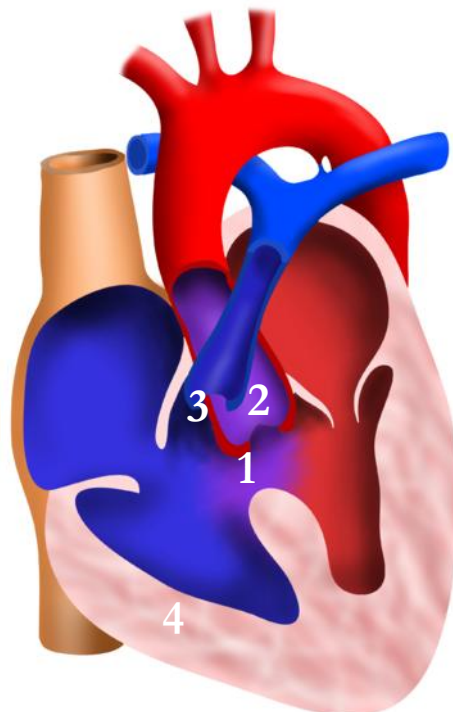
Steinmetz M, Sohns JM, **Schulte C**, Preuss CH, Zapf A, Staab W, Kowallick JT, Unterberg-Buchwald C, Paul T, Lotz J: Right atrial volume and body mass index in corrected tetralogy of Fallot correlates with the incidence of supraventricular arrhythmia - an MRI study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, 15(Suppl 1):E91 (30 January 2013). Poster for SCMR 2013, San Francisco.

# 1 Einleitung

## 1.1 Fallot-Tetralogie

### 1.1.1 Pathologie

Die Fallot-Tetralogie ist der häufigste zyanotische Herzfehler bei Neugeborenen und macht etwa 10% aller angeborenen Herzfehler aus (Martinez et al. 2013, Orwat und Diller 2014). Charakteristisch für diese Tetralogie ist ein großer Ventrikelseptumdefekt (VSD) zwischen der linken und der rechten Herzkammer; die Aorta befindet sich in einer Fehlstellung, der Dextro- und Anteroposition, wodurch sie über dem Ventrikelseptumdefekt „reitet“. Außerdem ist der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt durch ein Spektrum an möglichen Fehlbildungen verengt. Zur Fallot-Tetralogie gehört ebenfalls eine infundibuläre, valvuläre und/oder supra- und subvalvuläre Pulmonalarterienstenose. Der Pulmonalklappenring kann zusätzlich verengt und die Pulmonalklappe verkümmert sein und dadurch insuffizient oder stenotisch werden (O'Brien und Marshall 2014). Durch die Kombination von VSD und Stenose des RV-Ausflusstraktes kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und zu einer Hypertrophie des RV-Myokards (Abb.1).

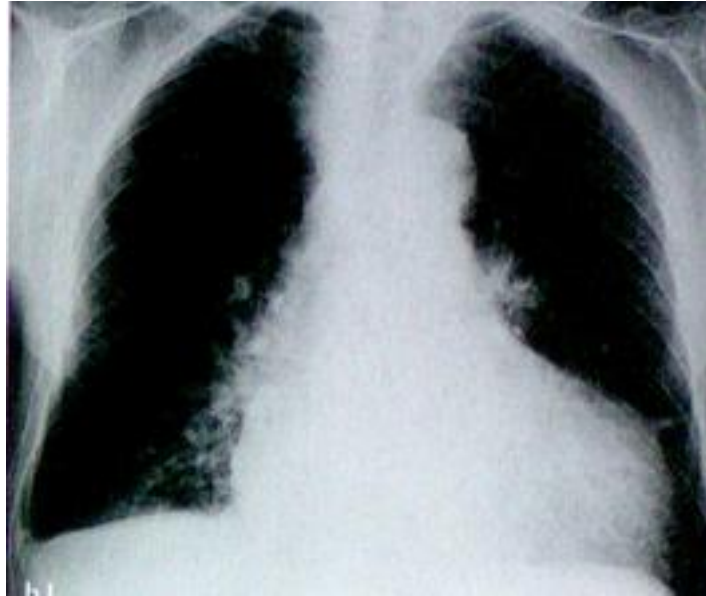


**Abbildung 1.** Fallot-Tetralogie, Darstellung der Herzfehlbildung. Ventrikelseptumdefekt (1), Überreitende Aorta (2), Infundibulumstenose (3), rechtsventrikuläre Hypertrophie (4) (<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5c/Tetralogy.png>)

Grund für diese Erkrankung ist eine Fehlbildung des infundibulären Septums des Herzens. In der embryonalen Herzentwicklung muss das infundibuläre Septum mit dem muskulären Septum fusionieren. Bei der Fallot-Tetralogie verlagert sich der infundibuläre Teil fehlerhaft nach vorne und nach rechts. Deshalb können beide Septen nicht mehr zusammenwachsen, wodurch ein Ventrikelseptumdefekt entsteht. Außerdem wird dadurch der rechte Ausflusstrakt eingeengt und die Aortenwurzel verlagert. Es kann dadurch schon intrauterin zu einer Minderperfusion und Hypoplasie der Lungenarterien kommen, wodurch die Entwicklung der zentralen wie peripheren Lungenarterien eingeschränkt ist.

### 1.1.2 Klinik

Durch den Ventrikelseptumdefekt kommt es zu einem Druckausgleich zwischen beiden Ventrikeln, wodurch funktionell eine einzige Pumpkammer vorliegt. Die Stenosierung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bedingt einen sehr hohen Widerstand in Richtung Lungenkreislauf. Dadurch fließt das Blut aus dem rechten Ventrikel direkt in den linken Ventrikel, ohne vorher im Lungenkreislauf mit Sauerstoff angereichert worden zu sein. Vom linken Ventrikel aus geht das sauerstoffarme Blut direkt in die Aorta und somit in den Körperkreislauf. Dies hat zur Folge, dass die Patienten postpartum unter Sauerstoffmangel leiden: sie sind zyanotisch. Bei den Kindern können durch sympathikotone Reaktionen oder bei plötzlichem Abfall des Systemwiderstandes, wie beim Baden oder nach dem Füttern, plötzliche Spasmen der hypertrophen Infundibulummuskulatur des rechtsventrikulären Ausflusstraktes auftreten. Durch dadurch resultierende hypoxämische Anfälle können die Kinder Krampfanfälle oder Bewusstlosigkeit erleiden (Haas und Kleideiter 2011). Die rechtsventrikuläre Ausflussbahnobstruktion nimmt mit dem Alter zu, da es zur weiteren Hypertrophie der Infundibulummuskulatur kommt. Dadurch wird auch die Zyanose stärker. Im Thorax-Röntgenbild erkennt man die Fallot-Tetralogie an dem sogenannten „Holzschuhherz“, mit einer abgerundeten und angehobenen Herzspitze, welches durch den vergrößerten rechten Ventrikel zustande kommt. Dazu erkennt man eine betonte Pulmonalistaille und eine verminderte Gefäßzeichnung (**Abb.2**). Fallot-Patienten haben eine erhöhte Neigung zu Endokarditiden und als Folge darauf können Hirnabszesse auftreten (Haas und Kleideiter 2011).



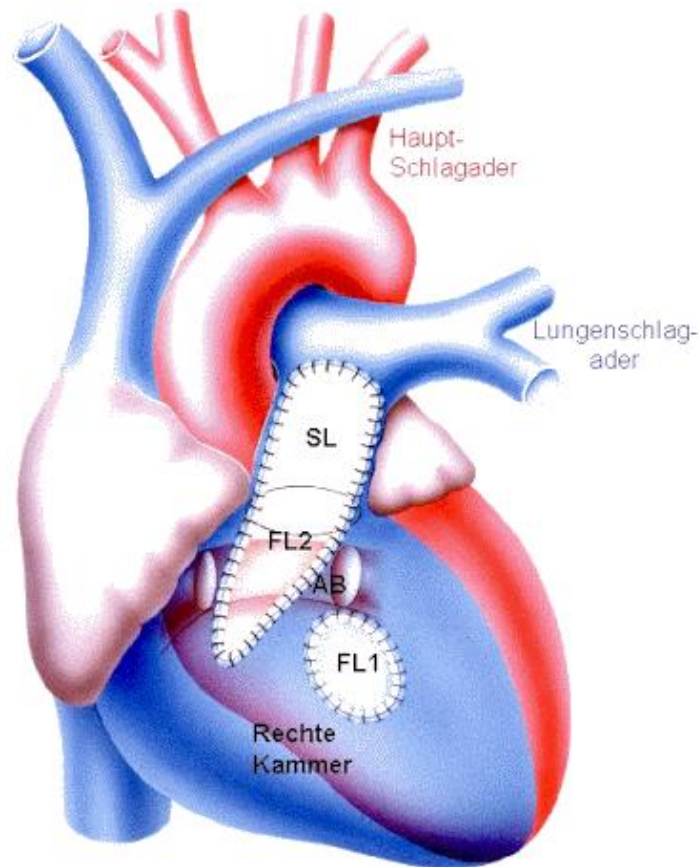
**Abbildung 2.** Thorax-Röntgenbild. Holzschuhherz bei Fallot-Tetralogie. Zu sehen ist die abgerundete und angehobene Herzspitze, eine betonte Pulmonalstaille und eine verminderte Lungengefäßzeichnung (Reiser et al. 2011) (Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages).

Bevor es die Möglichkeit der operativen Korrektur gab, waren hypoxämische Anfälle eine sehr häufige Todesursache. Patienten zeigten typische körperliche Anzeichen der chronischen Hypoxie wie Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel oder eine Polyglobulie. Ohne Korrekturoperation starben die Patienten mit Fallot-Tetralogie schon im Kindesalter.

### 1.1.3 Therapieoptionen

Diese schwerwiegenden Komplikationen treten heute erfreulicherweise nur noch sehr selten auf, da Herzfehlbildungen meistens schon pränatal frühzeitig sonografisch diagnostiziert werden können und es gute operative Verfahren gibt, mit denen diese schweren Herzfehler schon kurz nach der Geburt therapiert werden können. Die Indikation zur Primärkorrektur ist bei allen Patienten mit einer diagnostizierten Fallot-Tetralogie gegeben. Sie ist stets operativ. Zusätzlich gibt es für Teilaspekte der Erkrankung aber auch konservative oder katheterinterventionelle Therapien. In der Regel erfolgt die operative Korrektur zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat. Tritt jedoch schon vorher ein hypoxischer Anfall oder eine Zyanose auf, ist die OP-Indikation sofort gegeben. Während der Operation wird der Ventrikelseptumdefekt mit einem Patch (Gore-Tex<sup>®</sup>) so verschlossen, dass die überreitende Aorta dem linken Ventrikel zugeteilt werden kann. Außerdem wird die Stenose des RVOT behoben, abhängig von der individuell vorliegenden Veränderung. Der Pulmonalklappenring kann zusätzlich mit einem Perikard-Patch erweitert werden (**Abb.3**) (Benson et al. 1962). Vor dieser eigentlichen Korrektur-OP wird häufig ein weiterer palliativer Eingriff durchgeführt, bei dem eine Verbindung zwischen Arteria subclavia und Arteria pulmonalis meist mithilfe eines künstlichen Gefäßes (Goretex<sup>®</sup>-Shunt) gebildet wird

(Blalock-Taussig-Anastomose) (Taussig und Blalock 1947). Ziel dieser Maßnahme ist es, das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf in den Lungenkreislauf zu leiten und somit die Lungenperfusion– und damit die Oxygenierung des Blutes zu verbessern.



**Abbildung 3.** Korrektur-OP bei Fallot-Tetralogie. AB Ausflussbahn, SL Lungenschlagader, FL1/2: operativ aufgenähte Flicker. Die verdickten Muskelmassen in der Ausflussbahn werden herausgeschnitten und der VSD wird mit einem Flicker 1 verschlossen. Der Flicker 2 erweitert den Pulmonalklappenring und somit die Ausflussbahn (<http://www.emah.de/index.php?id=447>).

Trotz früher Korrekturoperation bleiben Patienten mit Fallot-Tetralogie ein Leben lang in ärztlicher Betreuung, da im Langzeitverlauf Komplikationen auftreten können, die zum einen dem primären Herzfehler zuzuordnen sind, zum anderen als Folge der Primärkorrektur auftreten können. Daher sind die Betroffenen als chronisch Kranke einzustufen, können aber mit dieser Krankheit heute ein nahezu normales Leben führen. Die Überlebensrate 35 Jahre nach Operation liegt bei etwa 96% (Nollert et al. 1997).

Eine der wichtigsten Folgeerkrankungen nach primärer Korrektur der Fallot-Tetralogie ist die chronische Insuffizienz der Pulmonalklappe, die entweder primär oder sekundär durch die angewendete Korrekturtechnik bedingt sein kann. Sie führt im Verlauf aufgrund der chronischen Volumenbelastung zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Auch der rechte Vorhof ist vergrößert. Das rechte Herz muss ein erhöhtes Blutvolumen transportieren und meist auch gegen

einen erhöhten Druck in den Pulmonalarterien anpumpen, wodurch der Muskel stärker arbeiten muss und weniger Blut aus dem Ventrikel herausgepumpt werden kann. Dadurch entsteht im rechten Herzen eine chronische Druck- und Volumenbelastung (Rebergen et al. 1993). Das Myokard wird hypertroph und der Ventrikel sowie der Vorhof dilatieren. Diese Veränderungen tragen vermutlich zu der Entstehung einer weiteren ernstzunehmenden Komplikation bei Patienten nach Korrektur einer Fallot-Tetralogie: Dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

## **1.2 Herzrhythmusstörungen bei Fallot-Patienten**

Herzrhythmusstörungen sind ein signifikantes Problem bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot-Tetralogie (cTOF) (Blomström-Lundqvist C 2003, Papagiannis 2005, Wu et al. 2015). Das Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien ist eine sehr gefürchtete Spätkomplikation nach operativer Korrektur bei Fallot-Tetralogie-Patienten, da sie das Risiko für einen plötzlichen Herztod stark erhöhen (Koyak et al. 2012, Lim et al. 2004, Silka et al. 1998). Vor allem die ventrikulären Herzrhythmusstörungen entstehen nach gegenwärtigen Vorstellungen durch Fibrosierung und Verfettung im Bereich der Resektionsbereiche und des Myokards (Babu-Narayan et al. 2006, Park et al. 2012). Auch OP-Narben, vor allem im Bereich des Ventrikelseptums, führen zu einer abnormalen Depolarisierung und Repolarisierung bei der Erregungsausbreitung im Herzen (Folino AF 2005). Mechanische Reizung während der Operationen und humorale Faktoren sind zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien (Alp et al. 2014). Die Ursachen für die Entstehung supraventrikulärer Rhythmusstörungen sind letztlich nicht geklärt. Eine chronische rechtsventrikuläre systolische Druckbelastung und der erhöhte enddiastolische Druck, bedingt durch die Pulmonalklappeninsuffizienz, führen zu einem erhöhten rechten Vorhofdruck. Durch die zusätzliche Hypertrophie und Fibrosierung entsteht eine hämodynamische Dysbalance (Amorim et al. 2005, Harrison et al. 2001, Papagiannis 2005). Diese Gewebeveränderungen und Narben entwickeln sich zu „ektopen Schrittmachern“, wodurch die Erregung des Herzens nicht mehr nur von normalen Schrittmacherzellen ausgeht, sondern von den neu entstandenen „ektopen Schrittmacherzellen“. Die Erregung breitet sich von dort über das Herz aus und folgt nicht mehr den spezifischen Leitungsbahnen, über den AV-Knoten und das nachgeschaltete Erregungsleitungssystem. Die Vorhof- bzw. Ventrikel-erregung ist irregulär. Im EKG wird dies durch einen veränderten QRS-Komplex sichtbar (Huppelsberg und Walter 2013).

Zur Charakterisierung vorliegender Arrhythmien bei cTOF-Patienten regelmäßige 24 h-EKG Aufnahmen, bei denen die Elektroden des EKG-Gerätes auf den Brustkorb geklebt werden und der Computer des Gerätes die elektrische Erregungsausbreitung im Herzen über 24 Stunden

konstant aufzeichnet. Diese werden dann von den behandelnden Ärzten ausgewertet. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen werden nach Lown klassifiziert (Lown et al. 1975). Eine Übersicht gibt **Tabelle 1**. Man unterscheidet hier einzelne ventrikuläre Extrasystolen (VES) von polymorphen und repetitiven VES. Supraventrikuläre Arrhythmien werden in die Untergruppen einzelne supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), paarweise auftretende Extrasystolen= supraventrikuläre Couplets (SV Couplets) und mehrere aufeinanderfolgende Extrasystolen= supraventrikuläre Tachykardien (SV Tachykardien) unterteilt. Da, wie oben beschrieben, die Dilatation des rechten Vorhofes und Ventrikels mit supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien einhergehen kann, sind sowohl die 24 h-EKG-Untersuchung als auch die Kontrolle der Herzkammern wichtige Bestandteile der klinischen Nachsorge von Patienten mit cTOF. Für die Untersuchung der Herzkammern hat sich die MRT (siehe unten) als Standard etabliert.

**Tabelle 1.** Einteilung ventrikulärer Arrhythmien nach Lown

Grad	Beschreibung
0	keine VES <sup>1</sup>
1	gelegentlich einzelne VES (<30/h)
2	häufige VES (>30/h)
<b>3</b>	<b>polymorphe VES</b>
a	Einzelne
b	ventrikulärer Bigeminus
<b>4</b>	<b>repetitive VES</b>
a	Couplets
b	Salven
5	früh einfallende VES (R-auf-T-Phänomen)

### 1.3 MRT- Untersuchung

Eine wichtige Diagnostikmethode bei Herzanomalien ist die Magnetresonanztomographie (MRT) (Ntsinjana et al. 2011). Diese ermöglicht die akkurate umfassende Diagnostik der Herzmorphologie sowie Form, Größe und Lagebeziehungen der einzelnen Kammern zueinander (Maceira et al. 2010). Auch die Funktion des Herzens, der Herzklappen, mögliche Shunts, die



Auswurfleistung und Herzwandbewegungen können durch eine MRT-Untersuchung mit sehr hoher Bildqualität und Reproduzierbarkeit, im Vergleich zur Echokardiographie oder invasiven kathetergestützten Methoden, beurteilt werden. Der Wert der MRT begründet sich auch durch die Fähigkeit, die angrenzenden und perikardialen Strukturen des Herzens morphologisch wie funktionell vollständig zu erfassen. So werden Details wie die Klappen mit ihrer Funktion und der Blutfluss der großen thorakalen Gefäße wie des Truncus pulmonalis, der Aorta oder der Venae cavae sichtbar (Powell und Geva 2000, Reiser et al. 2011). Durch die MRT können komplexe angeborene Herzvitien in verschiedenen räumlichen Ebenen dargestellt und dadurch optimal beurteilt werden (Steinmetz und Preus 2012). Für die funktionelle Diagnostik am Herzen ist die MRT international als Referenzstandard anerkannt (Achenbach et al. 2012, Hendel et al. 2006, Taylor et al. 2010). Komplexe Herzfehler bedingen meistens eine komplexe Korrekturoperation, wodurch die normale Herzanatomie und Herzfunktion stark verändert sein können. Deshalb stellen diese Patienten eine Herausforderung in der Bildgebung dar, denn sie verlangt fundiertes Wissen der morphologischen und funktionellen Eigenschaften sowie das Wissen um deren Korrektur bei einer breiten Spanne von angeborenen Herzvitien (Gaca et al. 2008a, Gaca et al. 2008b). Eine weitere sehr wichtige Eigenschaft der MRT ist, dass sie ohne Strahlenbelastung auskommt, weshalb sie für die Diagnostik von Herzanomalien schon im Neugeborenenalter und bei regelmäßigen Nachuntersuchungen ohne Bedenken eingesetzt werden kann (Kilner 2011, Sarikouch et al. 2011a).

### 1.3.1 Technik der MRT

Die Magnetresonanz basiert auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Protonen, die in Molekülen des menschlichen Körpers enthalten sind, besitzen einen Eigendrehimpuls, der auch Kernspin genannt wird. Kernspin bedeutet, dass sich die positive Ladung der Protonen mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse dreht und ein eigenes magnetisches Dipolmoment induziert. Normalerweise liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor und kompensieren sich gegenseitig. Hat man jedoch ein starkes homogenes externes Magnetfeld, so richten sich magnetischen Dipole entlang der Feldlinien antiparallel oder parallel aus. Mithilfe eines Radiofrequenz-Impulses, der exakt die Resonanzfrequenz der Protonen aufweist, können Teile der Protonen aus der Längsausrichtung des Magnetfeldes gekippt werden. Beim Abschalten des Radiofrequenz-Impulses kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück. Dabei entsenden sie messbare Radiofrequenz-Signale, wodurch das MRT-Bild erzeugt wird. Die chemische Umgebung der Protonen bestimmt, wie rasch sie ihre Energie wieder abgeben und so in den Ausgangszustand zurückkehren. Die wichtigsten Größen zum Beschreiben dieses Relaxationsvorganges sind die T1 und die T2 Zeiten.

Sie definieren die MRT-Gewebeeigenschaften und bilden die Grundlage für die MRT-Bildgebung.

Ein Magnetresonanztomograph besteht aus einem Magneten, Gradientenspulen, einem Radiofrequenzsender zur Anregung sowie einem Empfangssystem für Radiofrequenzen aus dem Untersuchungsobjekt. Damit man ein für die Bildgebung beim Menschen ausreichend großes und homogenes Magnetfeld erzeugen kann, braucht man einen supraleitenden Magneten. Dann bringt man mobile Hochfrequenzspulen dicht an den Körper an, (Oberflächenspule) die als Empfangs-, und zum Teil auch als Sendeantennen arbeiten. Die Spulen nehmen das Signal der Protonen des Körpers auf und geben es an ein Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weiter (MRT Gerät siehe **Abb.4**) (Friedman et al. 1989, Horowitz 1989, Lackner et al. 1987).



**Abbildung 4.** MRT-Gerät, Siemens Skyra 3T (UMG 2014).

Die MRT-Aufnahmen des Herzens erfolgen immer in verschiedenen Standardebenen, um einen möglichst normierten Einblick in alle Herzzräume zu bekommen. Diese Ebenen heißen 4-Kammerblick, 2-Kammerblick, vertikale lange Achse und kurze Achse. In dieser Studie wurden die MRT-Bilder in der sogenannten „Steady-State-Free-Precession-Cine-Sequenz“ (SSFP) und in der „Half Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo-Sequenz“ (HASTE) aufgenommen und ausgewertet.

### 1.3.2 SSFP-Sequenz

Die „Steady State Free Precession“-Methode ist eine Gradientechosequenz der MRT, die mit einem Flipwinkel (Auslenkungswinkel der Dipolvektoren bei Anregung) von  $< 90^\circ$  arbeitet, wodurch die TE (Time of Echo) verkürzt und das Signal erhöht werden kann. Durch das Schalten von dephasierten und rephasierten Gradienten entsteht dieses Gradientecho und es wird ein Gleichgewichtszustand von Längs- und Quermagnetisierung erreicht. Dieses nennt man dann „Steady-State“. Die Aufnahme erfolgt mit der Atemanhaltetechnik in der kurzen Achse und macht die Grenzen zwischen dem Blut und Endokard sowie zwischen Epikard und Fett sehr gut sichtbar. Die „SSFP“-Aufnahmen erfolgen als „Cine“, wodurch mittels einer Filmschleife die Herzbewegung gut sichtbar gemacht werden kann. Um Artefakte durch die Bewegung des Herzens zu vermeiden, werden die Bildsequenzen retrospektiv mit dem EKG synchronisiert (gated). Die schnelle Aufnahme-Geschwindigkeit und zeitliche Auflösung der Cine-Sequenzen, ohne Verlust der Bildqualität, verkürzt die Untersuchungsdauer erheblich (Maceira et al. 2010).

### 1.3.3 HASTE-Sequenz

Die „Half Fourier-Acquired Single-shot Turbo-spin Echo“-Methode (HASTE) ist eine EKG getriggerte Turbospinechosequenz mit Atemanhaltetechnik. Die gesamte Bildinformation wird nach einem einzigen Anregungsimpuls während der Ventrikelenddiastole in einem Echozug gewonnen. Die „Half-Fourier“-Technik nutzt die Symmetrie des k-Raumes (eine Rohdatenmatrix die aus den codierten Ortsdaten gewonnen wird), misst eine Hälfte des k-Raumes und spiegelt die gemessenen Daten in die andere, nicht gemessene Hälfte des k-Raumes. So kann die Bildgebung in weniger als 2 Sekunden pro Schicht durchgeführt werden und die räumliche Auflösung bleibt unverändert. Es werden die Bilder einmal in der transversalen Schichtführung aufgenommen und einmal in der coronaren Schichtführung, jeweils über den gesamten Thorax. Die HASTE-Sequenz eignet sich besonders zur Darstellung der Herzanatomie (Nitz et al. 2011).

### 1.3.4 Flussmessungen

Zusätzlich zu den Volumina der Herzkammern wird der Fluss im Truncus pulmonalis bestimmt und ausgewertet. Die Flüsse werden mit einer geschwindigkeitskodierten Phasenkontrast-MRT-Technik (PC-MRT) aufgezeichnet. Damit können nicht nur Gefäße dargestellt werden, sondern die PC-MRT liefert zudem geschwindigkeitskodierte Bilder, mit denen Flussraten quantitativ bestimmt werden können. Die Berechnungen zur aktuellen Flussgeschwindigkeit basieren auf Pixel-Daten die zu den jeweiligen Phasen-Kontrast-Bildern gehören. Während eines Herzzyklus kommt es zu Formveränderungen und Veränderungen der Position der Gefäße, je nach Bewegung des Herzens und Druckänderung der Arterien. Der Fluss-Konturerkennungs-

Algorithmus analysiert die beiden Typen der Bewegung. Der Benutzer muss zur Analyse einer Serie von Bildern zunächst eine Anfangskontur in einem Schnittbild der Wahl einzeichnen, indem man mit dem Mauszeiger in der Schicht einen Punkt im Zentrum des Gefäßes anklickt. Die automatische Konturerkennung führt dann zuerst eine Korrektur der Gefäßbewegung durch und dann eine Korrektur der Veränderungen bezüglich der Konturformen (van der Geest et al. 1998). Die Konturumrandungen des Schnitts werden als Modellkontur für die Gefäßgrenzen in den übrigen Bildern genutzt, die dann mit der automatischen Erkennung eingezeichnet werden können (van der Geest et al. 1998). Mit dieser Methode können die Peak-Flow-Velocity (maximale Flussgeschwindigkeit, m/s), antegrades Volumen, retrogrades Volumen (l/min) und Insuffizienz (%) des Truncus pulmonalis gemessen werden.

#### 1.4 Fragestellung

Wie zuvor beschrieben lässt die MRT-Untersuchung eine gründliche und genaue Funktionsdarstellung aller vier Herzkammern und der Herzmorphologie bei Patienten mit Fallot-Tetralogie zu. Einer der lebensbedrohlichsten Komplikationen der cTOF ist das Auftreten von Arrhythmien. Diese gilt es rechtzeitig nachzuweisen und therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Diese Arbeit soll untersuchen, inwieweit das Volumen der Vorhöfe mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen korreliert. Dabei werden zwei MRT-Sequenzen (HASTE und SSFP) miteinander verglichen, die beide in der klinischen Routine eine wichtige Rolle spielen. Folgende Fragen sollen genauer untersucht werden:

1. Korrelieren in den zwei ausgewerteten Sequenzen die gemessenen Vorhofvolumina miteinander?
2. Sind beide Sequenzen für die Auswertung nutzbar?
3. Kann man anhand der Analyse der rechten Vorhofgröße mittels MRT-Volumetrie Rückschlüsse auf das Risiko für Herzrhythmusstörungen ziehen?
4. Gibt es Korrelationen zwischen supraventrikulären Arrhythmien und im MRT gemessenen Vorhofvolumina?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Arrhythmien und anderen erhobenen Patientendaten wie BMI, Alter oder Geschlecht oder durchgeführten Operationsmethoden?
6. Wie sieht der Zusammenhang speziell bei ventrikulären Arrhythmien aus?
7. Kann man hier von erhobenen Vorhofvolumina und Patientendaten auf das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen schließen?

Gäbe es solche Zusammenhänge, könnte man durch regelmäßige MRT-Untersuchungen und Volumenmessungen des rechten Vorhofs in Zukunft das Arrhythmie- Risiko kontrollieren und gegebenenfalls prophylaktische Therapien erwägen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

67 Patienten mit operativ korrigierter Fallot-Tetralogie wurden in die Studie mit eingeschlossen, bei denen die MRT-Untersuchungen aus den Jahren 2009 bis 2012 retrospektiv ausgewertet wurden. Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen hat der Studie zugestimmt. Eine schriftliche Erlaubnis der Patienten wurde vor jeder klinischen Untersuchung mit der Genehmigung zur Verwendung der Daten für klinische Zwecke, wissenschaftliche- und Lehrzwecke eingeholt. Die Studie entspricht den Regeln der Deklaration von Helsinki (Association 2013).

Die untersuchten Patienten stellten sich jährlich zur Routineuntersuchung in der Poliklinik der Kinderkardiologie im Universitätsklinikum Göttingen vor (Details der Patientencharakteristika sind in **Tabelle 8** im Anhang wiedergegeben). Das mittlere Alter lag bei  $31 \pm 12$  (SD) Jahren, mit einer Altersspanne von 9 bis 54 Jahren. 34 Patienten waren weiblich und 33 männlich. Zur standardisierten Untersuchung der cTOF-Patienten an der UMG gehört eine Anamnese mit Messung von Gewicht und Größe, eine körperliche Untersuchung, eine Kardio-MRT, 2D- und Farbdoppler- Echokardiographie sowie ein Langzeit-EKG zur Beurteilung von Herzrhythmusstörungen. Mit Hilfe der Größe und dem Gewicht der Patienten konnten durch Formeln von Quetelet und DuBois die Körperoberfläche und der Body Mass Index (BMI) berechnet werden. Der Herzfehler der Patienten wurde nach ihrer Geburt operativ korrigiert. Die verschiedenen Operationszeitpunkte und Korrekturmethode, wie zum Beispiel Korrektur nach Geburt oder in höherem Alter, Verschluss des VSD, Shunt, Transannular Patch, Klappenplastik oder Homograft wurden den Arztbriefen entnommen und registriert (**Tabelle 9**). Zusätzlich wurde aufgezeichnet, ob die Patienten unter klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Schwindel, Angina Pectoris, Herzrasen oder eingeschränkter Belastbarkeit litten.

### 2.2 MRT

#### 2.2.1 MRT-Technik

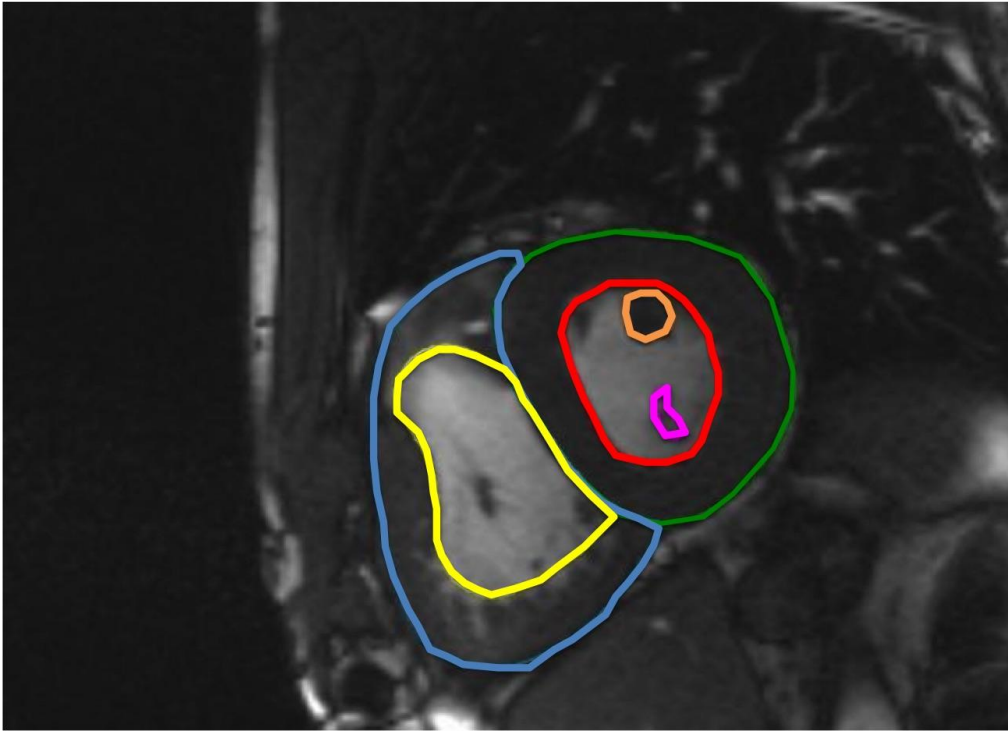
Die MRT-Untersuchung erfolgte in Rückenlage mit Anlage einer 5-Elemente-Kardiospule auf der Brust mit einem 1.5 Tesla (T) Ganzkörperscanner (Symphony-TIM, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Dabei wurden bei allen Patienten HASTE-Sequenzen in transversaler, coronarer und sagittaler Achse aufgenommen (Schichtdicke 5 mm, TR 800 ms, TE 48 ms, pulsfrequenzabhängig). SSFP Cine-Sequenzen wurden retrospektiv EKG synchronisiert unter Atemanhalt in Standard-Kardio-MRT-Einstellungen durchgeführt (TR 45 ms, TE 1,36 ms, pulsfrequenzabhängig, Flip-Winkel  $64^\circ$ , Schichtdicke 7 mm). Ventrikelvolumina und -funktionen

wurden in der kurzen Achse gemessen. Bei 23 von 67 Patienten wurden auch die Vorhöfe in der SSFP Cine-Sequenz erfasst. Die gesamte Untersuchungsdurchführung erfolgte nach standardisiertem Kardio-MRT-Protokoll der gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radiologie, Kardiologie und Kinderkardiologie sowie dem Deutschen Kompetenznetzwerk für angeborene Herzfehler (Baumgartner et al. 2010, Sarikouch et al. 2011a, Sarikouch et al. 2011b).

### 2.2.2 MRT-Bildanalyse

Die Bildanalyse erfolgte mithilfe einer Software zur semiautomatischen Konturerkennung (QMass MR Version 7.5, Medis, Leiden, Niederlande). Die Konturen wurden durch mich und zusätzlich zur Kontrolle durch einen erfahrenen Untersucher erstellt (Dr. Steinmetz M., mehr als 3 Jahre Erfahrung im Bereich der Kardio-MRT). Ein dritter Untersucher (Prof. Dr. Lotz J., langjährige Erfahrungen im Bereich der Kardio-MRT) untersuchte die Konturen stichprobenartig. Unterschiede wurden im Konsens geklärt. Die Volumetrie erfolgte jeweils in der Ventrikelenddiastole und -endsystole und die Vorhofvolumina wurden in den passenden Ventrikelphasen analysiert: Das maximale Vorhofvolumen wurde in der Ventrikelendsystole (ES) festgelegt und das minimale Vorhofvolumen in der Ventrikelenddiastole (ED). Die Vorhofvolumina wurden sowohl in der SSFP Cine-Sequenz als auch in der HASTE-Sequenz ermittelt. Die Volumetrie der Ventrikel erfolgte ausschließlich in der SSFP Cine-Sequenz. Die Messungen erfolgten auch hier in allen Sequenzen mithilfe einer semiautomatischen Konturerkennung. Bei der Ventrikelvolumenbestimmung in der SSFP Cine-Sequenz wurden in jedes Bild aus jedem Bilderstapel endokardiale und epikardiale Konturen von der Herzspitze bis zur Basis eingezeichnet (**siehe Abb.5**). Papillarmuskeln wurden bei der Segmentierung ausgeschlossen. Wenn nötig, wurden Korrekturen manuell angepasst.





**Abbildung 5.** SSFP-Cine-Sequenz. Ventrikelkonturen. Grün: linker Ventrikel. Epikard; Rot: linker Ventrikel. Endokard; Orange und Violett: Papillarmuskeln; Blau: rechter Ventrikel. Epikard; Gelb: rechter Ventrikel. Endokard.

#### 2.2.2.1 Vorhofvolumetrie

Die Vorhofvolumetrie wurde in der SSFP Cine-Sequenz und in der HASTE-Sequenz durchgeführt.

Bei der SSFP-Vorhofanalyse orientierte man sich an der gewählten Ventrikelenddiastole und -Systole. In dem gleichen Stapel, welchen man auch für den Ventrikel verwendete, umrandete man hier nun das Endokard der Vorhöfe nach zuvor bestimmten Regeln (**Abb. 6**). Da die SSFP Cine-Sequenz erst seit Ende Februar 2012 auch über den Vorhof gefahren wurde (retrospektives Studiendesign), konnten die Vorhöfe in dieser Sequenz nur bei 11 Patienten ausgewertet werden. In der HASTE-Sequenz wurden bei allen Patienten auch die Vorhöfe mit aufgenommen.

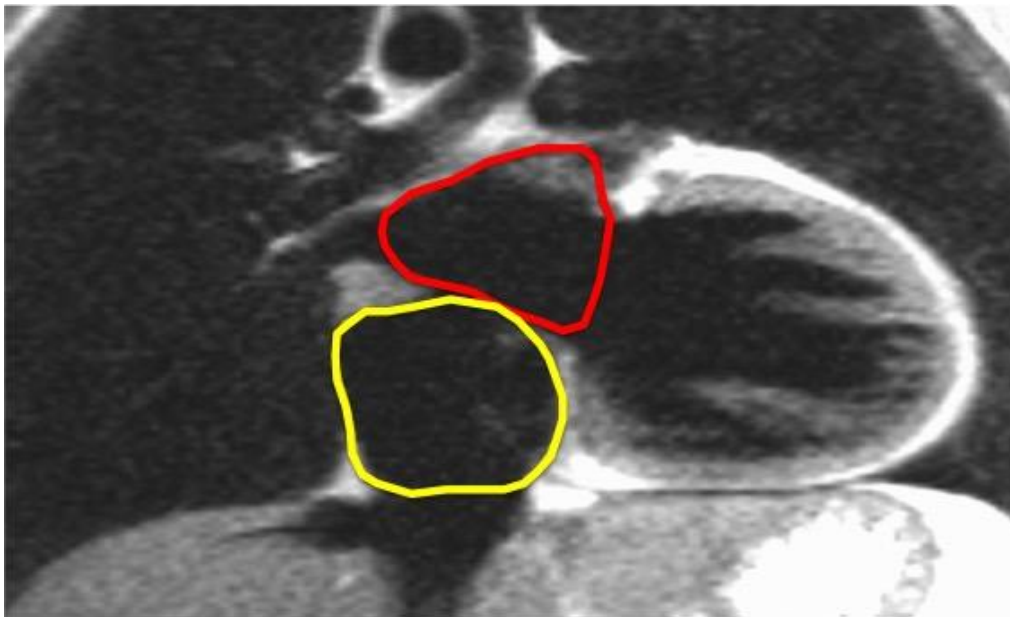


**Abbildung 6.** SSFP Cine-Sequenz. Vorhofkonturen. Gelb: rechter Vorhof; Rot: linker Vorhof.

Bei der Vorhofanalyse mit der HASTE-Sequenz wurde in jeder Schicht eine endokardiale Kontur eingezeichnet, jeweils im linken Vorhof und rechten Vorhof. Die Auswertung erfolgte im Vier-Kammerblick (Jahnke et al. 2011). Die Bilder in der SSFP-Sequenz wurden in der Ventrikelenddiastole aufgenommen. Während dieser befand sich der Vorhof in der Systole und wies somit das kleinste Volumen auf (**Abb. 7, 8**). Da in der HASTE-Sequenz nur eine Herzphase aufgenommen wurde, konnten hier nur die endsystolischen Vorhofvolumina bestimmt werden. Dieses jeweils in der transversalen und in der coronaren Achse. Somit wurden in der Studie die HASTE-Sequenz mit der entsprechenden SSFP-Sequenz in der Vorhofsystole (=Ventrikelenddiastole) verglichen. Entsprechende Cine-Bilder in der kurzen Achse waren hilfreich, um atrio-ventrikuläre Grenzen, Trikuspidal- und Mitralklappenebenen oder Pulmonalvenenmündungen zu bestimmen (Sarikouch et al. 2011a, Sarikouch et al. 2011b). Die Volumetrie erfolgte nach, im Folgenden beschriebenen, festgelegten Regeln.



**Abbildung 7.** HASTE-Sequenz. Vorhofkonturen transversal. Gelb: rechter Vorhof; Rot: linker Vorhof



**Abbildung 8.** HASTE-Sequenz. Vorhofkonturen coronar. Gelb: rechter Vorhof; Rot: linker Vorhof.

### 2.2.2.2 Regeln für die Vorhof-Volumetrie

Dem internen UMG-Standard folgend, galten folgende Regeln für die Volumetrie des rechten und linken Vorhofes:

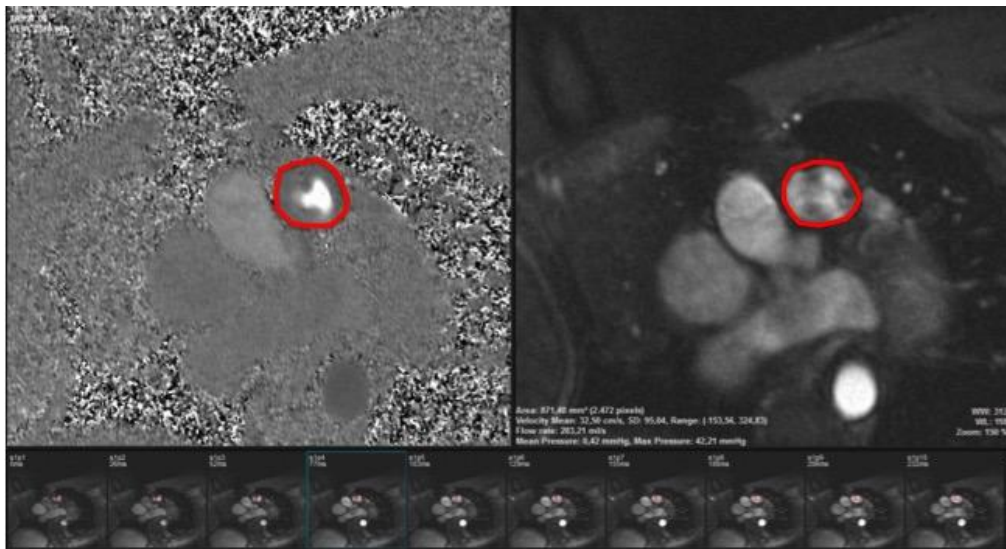
1. Der Sinus coronarius wurde aus dem Vorhofvolumen ausgeschlossen.
2. Die Herzohren wurden mit in das Vorhofvolumen eingeschlossen.
3. Auf Klappenebene wurde der rechte Vorhof mit einer geraden Linie begrenzt.

4. Die Venae cavae superior und inferior wurden ausgeschlossen, sobald sie sich mit einer kreisrunden Wandstruktur als Mündung in den rechten Vorhof darstellten.
5. Die Pulmonalvenen wurden an ihrer Mündung in den linken Vorhof mit einer geraden Linie abgeschnitten (Sarikouch et al. 2011a).

Für eine korrekte Volumetrie wurden die Vorhofwand und das Septum genau kontrolliert und bei Bedarf manuelle Änderungen durchgeführt. Eine Intraobserver-Variabilität wurde durch eine wiederholte Segmentation von 12 zufällig gewählten Patienten ermittelt.

### 2.2.2.3 Flussmessungen

Zusätzlich zu den Volumina der Herzkammern wurde der Fluss im Truncus pulmonalis bestimmt und ausgewertet. Dabei wurden manuell gelegte Konturumrandungen des jeweiligen Gefäßschnittes als Modellkontur für die Gefäßgrenzen in den übrigen Bildern genutzt, die dann automatisch durch Konturerkennung eingezeichnet werden konnten. Kleine Korrekturen wurden manuell durchgeführt. Hier wurden die Peak-Flow-Velocity (m/s), antegrades Volumen, retrogrades Volumen (l/min) und Insuffizienz (%) des Truncus pulmonalis gemessen. Die Ergebnisse wurden mit dem Programm QFlow ermittelt (Medis, Leiden, Niederlande) und graphisch dargestellt (siehe **Abbildung 9, 10**).



**Abbildung 9.** Flussmessung. Rot: Truncus pulmonalis (anguliertes Bild an den Verlauf des Gefäßes). Links Phasenkontrastbild, rechts Magnitudenbild.



**Abbildung 10.** Flussauswertung. Darstellung des Flussvolumens als Graph im QFlow-Programm. Hier zu sehen ist die Auswurfleistung und ein folgender leichter Rückstrom; forward flow volume: Vorwärtsvolumen. backward flow volume: Rückwärtsvolumen. Regurgitant fraction: Regurgitationsvolumen.

### 2.3 Langzeit-EKG

Zusätzlich zu den Volumenwerten der Vorhöfe, der Ventrikel und den Flüssen, wurden die Langzeit-EKG der Patienten mit Fallot-Tetralogie unter dem Aspekt der Arrhythmien ausgewertet. Die Aufnahmen wurden mit einem Digitalen Holter Rekorder H3+ der Firma Mortara Instrument, Inc. (Milwaukee, USA) aufgezeichnet und ausgewertet. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse im 24 h-Langzeit-EKG erfolgte mit dem H-Scribe™-Analysesystem der oben genannten Firma. Die Auswertung und Interpretation der gemessenen Parameter erfolgte gemäß der Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Blomström-Lundqvist C 2003, Zipes et al. 2006). Die Art der Arrhythmien wurde detailliert aufgenommen. Supraventrikuläre Arrhythmien wurden eingeteilt in SVES, SV Couplets, SV Tachykardien (anhaltend, nicht anhaltend). Ventrikuläre Arrhythmien wurden nach Lown eingeteilt.

### 2.4 Statistische Auswertung

Nachdem alle Patientendaten erfasst und in einer Tabelle zusammengestellt wurden, wurde eine statistische Analyse durchgeführt. Die Auswertungen der Beziehung zwischen den MRT- und den 24h-EKG-Ergebnissen erfolgte mithilfe einer negativen binominalen Regressionsanalyse. Als abhängige Variable betrachtete man die Anzahl der Arrhythmien. Dabei wurden sie zusätzlich in ihre Unterarten (siehe 2.3) eingeteilt. Patienteneigenschaften und MRT-Parameter wurden als unabhängige Variablen eingestuft. In einem ersten Schritt wurde eine einfache Regressionsanalyse

mit jeweils nur einer unabhängigen Variable durchgeführt. Daraufhin erfolgte eine multiple Regressionsanalyse mit all den unabhängigen Variablen, die Signifikanz aufwiesen ( $p < 0,2$ ). Im letzten Schritt wurde eine Rückwärtsselektion durchgeführt. Das bedeutet, dass in jedem Schritt die Variablen mit dem größten p-Wert ausgeschlossen wurden bis nur noch Variablen mit p-Werten  $< 0,05$  in der Auswertung übrig blieben. Anstelle des  $r^2$  der linearen Regression wurde die statistische Abweichung durch die Freiheitsgrade (degrees of Freedom = df) dividiert, um so die Anpassungsgüte darzustellen (Abweichung/ df = 1 steht für ein perfekt passendes Modell). Im optimalen Fall, dass das Verhältnis Abweichung/ df gleich 1 war, wurden Werte  $< 1$  als fehlerhafte Modellspezifikation oder Überdispersion der abhängigen Variable betrachtet. Im finalen Modell nach der Rückwärtsselektion wurde das Verhältnis errechnet. Die deskriptive Analyse wurde mit Statistica 10 (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA) und SAS 9.3 (Regressionsanalyse, Überprüfung; SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten mit Fallot-Tetralogie welche von 01/2009 bis 10/2012 in der Universitätsmedizin Göttingen untersucht wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden (**Tabelle 8**). Diese insgesamt 67 Patienten erhielten alle eine reguläre Kontrolluntersuchung, einschließlich einer Herz-MRT und eines 24 h-EKG. Das Hauptziel der Studie war, die Beziehung zwischen dem rechten Vorhof und der Anzahl und Art der supraventrikulären Arrhythmien zu erforschen. Der rechte Vorhof wurde dabei in zwei verschiedenen MRT-Sequenzen aufgenommen und die Arrhythmien wurden, mithilfe eines 24 h-EKG, erfasst. Zusätzlich wurden auch die Ventrikel in der SSFP Cine-Sequenz erfasst und ventrikuläre Arrhythmien wurden in der Studie untersucht. Die nach Auswertung der MRT entstandenen Ergebnisse der Vorhöfe und der Ventrikel sind in **Tabelle 2** und **10** dargestellt. Sie werden in den unteren Abschnitten detailliert erläutert. Die mittlere Pulmonalklappeninsuffizienz konnte mit  $21 \pm 19\%$  bestimmt werden und die mittlere Herzfrequenz im 24 h-EKG der Patienten betrug 75/min mit einer Spanne von 43/min bis 105/min (**Tabelle 11**). 66 von den insgesamt 67 an der Studie beteiligten Patienten zeigten supraventrikuläre Arrhythmien in Form von einzelnen Extrasystolen, Couplets oder Tachykardien.

#### 3.2 Vorhofvolumina in der SSFP Cine- und in der HASTE-Sequenz

Die Vorhofvolumina wurden in dieser Studie in zwei unterschiedlichen Sequenzen gemessen. Zum einen in der SSFP Cine-Sequenz und zum anderen in der HASTE-Sequenz in coronarer und transversaler Schichtführung. Durch den Vergleich beider Ergebnisse konnte die Genauigkeit und die Zuverlässigkeit der Volumetrie überprüft werden (**Tabelle 2**). Dazu wurden für beide Sequenzen Bland-Altman-Plots (Bland und Altman 1995) erstellt, welche die Volumina, gemessen in der SSFP Cine-Sequenz, mit den Volumina der HASTE-Sequenzen transversal sowie auch coronar verglichen sollten. Diese Bland-Altman-Plots, in **Abbildung 11** und **12** dargestellt, bestätigen eine Korrelation der Volumina aus der SSFP Cine-Sequenz und der HASTE-Sequenz in der Vorhofsystole mit einer kleinen Überschätzung in der HASTE-Sequenz (Mittlere Differenz=3,837, Übereinstimmungsgrenzen: -11,92 bis 19,59 ml/m<sup>2</sup> für SSFP Cine und transversale HASTE und Mittlere Differenz=3,247, Übereinstimmungsgrenzen: -10,30 bis 16,79 ml/m<sup>2</sup> für SSFP Cine und coronare HASTE). Mittlere Vorhofvolumina waren hier 50 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm 16$  ml/m<sup>2</sup>) in der transversalen HASTE (Trans RA aESVi), 47 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm 15$  ml/m<sup>2</sup>) in der coronaren HASTE (Coro RA aESVi), 41 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm 13$  ml/m<sup>2</sup>) in der SSFP Cine-Vorhofsystole (SSFP Cine RA aESVi) und 60 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm 16$  ml/m<sup>2</sup>) in der SSFP Cine-

Vorhofdiastole (SSFP Cine RA aEDVi) (**siehe Tabelle 2**). Verglichen wurden hier die Werte der SSFP Cine-Vorhofsystole mit der HASTE-Sequenz ebenfalls in Vorhofsystole.

**Tabelle 2.** Ergebnisse der MRT-Volumetrie des rechten und linken Vorhofs in den verschiedenen Sequenzen. Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD).

	SSFP Cine <sup>1</sup>	HASTE Trans <sup>2</sup>	HASTE Coro <sup>3</sup>
<b>Volumina rechter Vorhof</b>			
Vorhofsystole (ml)	75 $\pm$ 31	91 $\pm$ 31	85 $\pm$ 30
Vorhofsystole Index (ml/m <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>	41 $\pm$ 13	50 $\pm$ 16	47 $\pm$ 15
Vorhofdiastole (ml)	109 $\pm$ 37		
Vorhofdiastole Index (ml/m <sup>2</sup> )	60 $\pm$ 16		
<b>Volumina linker Vorhof</b>			
Vorhofsystole (ml)	37 $\pm$ 20	45 $\pm$ 18	45 $\pm$ 16
Vorhofsystole Index (ml/m <sup>2</sup> )	21 $\pm$ 9	24 $\pm$ 8	25 $\pm$ 8
Vorhofdiastole (ml)	71 $\pm$ 26		
Vorhofdiastole Index (ml/m <sup>2</sup> )	39 $\pm$ 10		

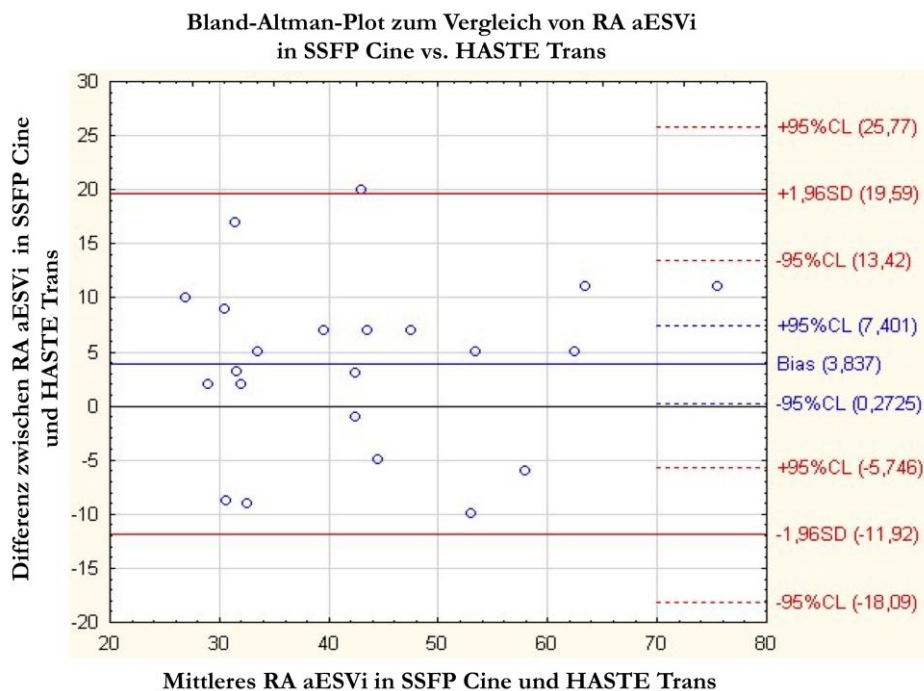
<sup>1</sup> SSFP Cine, Steady-State-Free-Precession

<sup>2</sup> HASTE Trans, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, transversal

<sup>3</sup> HASTE Coro, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, coronar

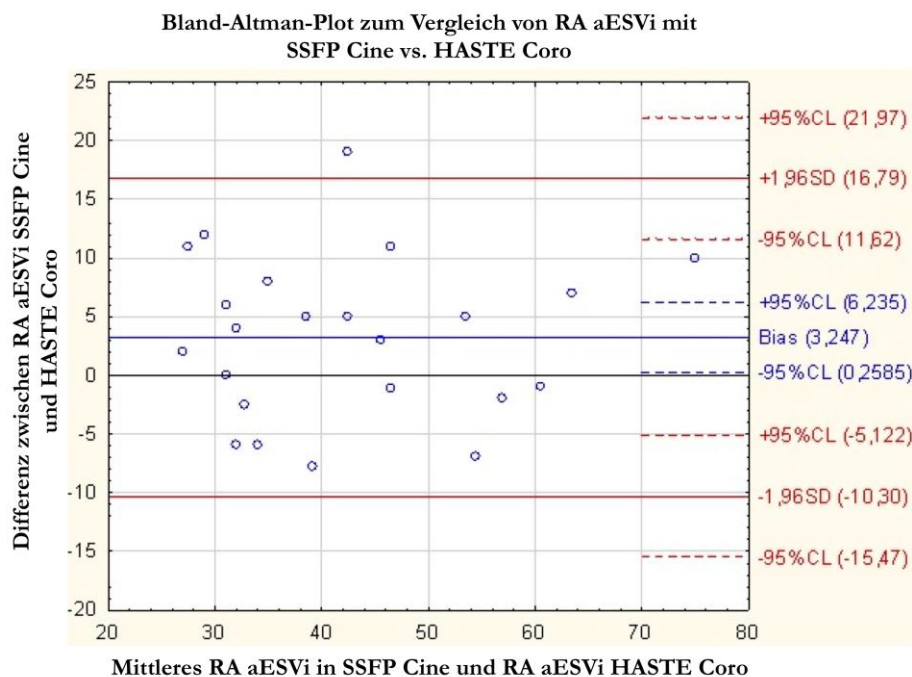
<sup>4</sup> Index, Volumen pro Körperoberfläche





**Abbildung 11.** Bland-Altman-Plot der Abweichung zwischen den Vorhofvolumina gemessen in der SSFP Cine-Sequenz und der transversalen HASTE-Sequenz. Es wird eine klare Übereinstimmung der SSFP Cine und HASTE-Sequenzen deutlich, wobei das RA-Volumen in der HASTE-Sequenz leicht überschätzt wird (Mittelwert der Differenz=3,837, Übereinstimmungsgrenzen: -11,92 bis 19,59 ml/m<sup>2</sup>).

## 3.3



**Abbildung 12.** Bland-Altman-Plot der Abweichungen zwischen den Vorhofvolumina gemessen in der SSFP Cine-Sequenz und der coronaren HASTE-Sequenz. Auch hier wird eine klare Übereinstimmung der SSFP Cine und HASTE-Sequenzen deutlich, wobei das RA-Volumen in der HASTE-Sequenz ebenfalls leicht überschätzt wird (Mittelwert der Differenz=3,247, Übereinstimmungsgrenzen: -10,30 bis 16,79 ml/m<sup>2</sup>).

## 3.4 Ventrikelvolumina

Die Volumina der Ventrikel wurden in der SSFP Cine-Sequenz gemessen. Der Mittelwert des rechten enddiastolischen Ventrikelvolumens lag bei  $98 \pm 27$  ml/m<sup>2</sup> (SSFP RV vEDVi), des endsystolischen Ventrikelvolumens bei  $53 \pm 21$  ml/m<sup>2</sup> (SSFP RV vESVi). Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion belief sich im Schnitt auf  $46 \pm 11$  % und die linksventrikuläre EF lag bei  $60 \pm 7$  %.

Bei der Überprüfung der Intraobserver-Variabilität durch wiederholte Segmentation der Herzkammern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Auswertung festgestellt werden (t-Test  $p > 0.05$ ).

## 3.5 24 h-EKG-Auswertung

Um die im MRT ermittelten Vorhofvolumina mit den Herzrhythmusstörungen der Patienten korrelieren zu können, wurden die Ergebnisse der 24 h-EKG-Überwachung detailliert

ausgewertet und die aufgezeichneten supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien genau differenziert und unterteilt. 54 Patienten litten an supraventrikulären Extrasystolen (SVES), 21 an supraventrikulären Couplets (SV Couplets) und 8 Patienten an supraventrikulären Tachykardien. In den Lown-Unterteilungen konnten 10 Patienten ohne VES detektiert werden (Lown 0), 27 Patienten litten unter gelegentlich auftretenden, einzelnen VES (Lown I). Es gab keinen Patienten, der mehr als 30 VES pro Stunde aufwies (Lown II), Zwei Patienten zeigten polymorphe VES (Lown III) und 23 Patienten hatten höhergradige, repetitive VES, wie Couplets oder Salven (Lown IV). Eine genaue Unterteilung der Arrhythmien mit Differenzierung von supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3. Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit cTOF im 24 h-EKG.

Typ der Extrasystole	Patientenzahl (n=)	Zahl der Arrhythmien Mittelwert ( $\pm$ SD)
<b>Supraventrikulär</b>		
SVES	54	194 $\pm$ 503
SV Couplets	21	40 $\pm$ 200
SV Tachykardie	8	1 $\pm$ 5
<b>Ventrikulär</b>		
Lown 0	10	
Lown I	27	
Lown II	0	
Lown III	2	
Lown IV	23	

### 3.5.1 Supraventrikuläre Arrhythmien

Zur Analyse der supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und deren Beziehung zur Vorhofgröße wurden in einer Regressionsanalyse verschiedene unabhängige Variablen, wie Alter, Korrekturoperationen, Patienteneigenschaften und die Vorhofvolumina aus den verschiedenen Sequenzen mit den Arrhythmien, eingeteilt in ihre Untergruppen, korreliert (Ergebnisse siehe **Tabelle 4**).

### 3.5.2 Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES)

54 Patienten (80%) aus der Studie litten an supraventrikulären Extrasystolen. Die statistische Auswertung zeigte das Ergebnis, dass das coronar gemessene rechte Vorhofvolumen, gemessen in der Vorhofsystole auf die Körperoberfläche bezogen (Index) (Coro RA aESVi), unabhängig mit dem Auftreten von SVES korrelierten (SVES,  $p < 0,001$ , Estimator 1,07; Abweichung/df= 1,279). Ein Anstieg des rechtsatrialen Vorhofvolumens Index von 1 ml/m<sup>2</sup>, erhöhte die Zahl der SVES um 7%. Zusätzlich korrelierte der BMI als unabhängiger Faktor mit dem Auftreten von SVES ( $p = 0,002$ , Estimator 1,222). Man konnte hieraus schließen, dass je höher der BMI des Patienten war, desto häufiger traten SVES auf. Ein ASD (Vorhofseptumdefekt) und der Status nach Patchkorrektur des ASD, (0 vs. 1,  $p = 0,011$ , Estimator 24,143) korrelierte negativ mit dem Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen. Die vier Patienten mit diesem ASD-Patch hatten

weniger SV Arrhythmien als Patienten, bei denen keine Patch-Korrektur-Operation durchgeführt wurde.

### 3.5.3 Supraventrikuläre Couplets

Bei den 21 Patienten (31%) mit supraventrikulären Couplets zeigte die Auswertung, dass das Vorhofvolumen rechts als Index coronar in der HASTE gemessen (Coro RA aESVi), mit dem Auftreten von höhergradigen supraventrikulären Arrhythmien, sogenannten Couplets, korrelierte ( $p=0,001$ , Estimator 1,15). Je größer also der rechte Vorhof in der HASTE war, desto mehr Patienten litten unter supraventrikulären Couplets. Zusätzlich dazu korrelierten das männliche Geschlecht ( $p=0,023$ , Estimator 11,485), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ( $p<0,001$ , Estimator 0,814) und die Shunt-Operation (0 vs. 1,  $p=0,015$ , Estimator 28,474) mit dem Auftreten von supraventrikulären Couplets (Abweichung/df= 0,617).

### 3.5.4 Supraventrikuläre Tachykardien

Bei 8 TOF-Patienten (12%) traten in der 24 h-EKG-Auswertung supraventrikuläre Tachykardien auf. Bei der supraventrikulären Tachykardie als abhängige Variable, korrelierte nur das transversal gemessene Vorhofvolumen rechts in der HASTE (Trans RA aESVi) ( $p<0,001$ , Estimator 1,176). Je größer das rechte Vorhofvolumen in der transversalen HASTE war, desto häufiger kam es zum Auftreten von supraventrikulären Tachykardien (Abweichung/df= 0,619).

**Tabelle 4.** Korrelation der MRT-Volumina und biometrischen Daten mit supraventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit TOF (binominale Regressionsanalyse; SVES Abweichung/df= 1,279, SV Couplets Abweichung/df= 0,617, SV Tachykardie Abweichung/df= 0,619)

Arrhythmie	Korrelierende unabhängige Variable	p-Wert	Exp <sup>1</sup>	Koeffizient <sup>2</sup> (95%-CI)
SVES <sup>3</sup>				
	Coro RA aESVi <sup>4</sup>	<0,001	1,068	1,034; 1,105
	ASD Patch (0 vs. 1) <sup>5</sup>	0,011	24,143	2,078; 280,676
	BMI <sup>6</sup>	0,002	1,222	1,079; 1,386
SV Couplets				
	Coro RA aESVi	0,001	1,146	1,061; 1,237
	Geschlecht (m vs.w) <sup>7</sup>	0,023	11,485	1,399; 94,255
	Shunt (0 vs.1)	0,015	28,474	1,906; 424,962
	Myektomie (0 vs. 1)	0,001	0,048	0,008; 0,298
	LV EF <sup>8</sup>	<0,001	0,8144	0,730; 0,908
SV Tachykardie				
	Trans RA aESVi <sup>9</sup>	<0,001	0,162	1,109; 1,247

<sup>1</sup> Exp (Estimator), bei einer Änderung der unabhängigen Variable um eine Einheit erwartet man eine Veränderung der abhängigen Variable um den Wert des jeweiligen Regressionskoeffizienten(=Estimator), vorausgesetzt, die anderen unabhängigen Variablen bleiben konstant. Wenn zum Beispiel der BMI bei einem Patienten um eine Einheit ansteigt, steigen die SVES 1,222-fach, also um 22%.

<sup>2</sup> Koeffizient, gibt das Intervall an in dem der Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt

<sup>3</sup> SVES, supraventrikuläre Extrasystolen

<sup>4</sup> Coro RA aESVi, endsystolischer Volumen Index, endsystolisches Vorhofvolumen pro Körperoberfläche gemessen in coronarer HASTE-Sequenz

<sup>5</sup> ASD Patch, Vorhofseptumdefekt Patch Plastik

<sup>6</sup> BMI, Body Mass Index

<sup>7</sup> m, männlich, w, weiblich

<sup>8</sup> LV EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<sup>9</sup> Trans RA aESVi, endsystolischer Volumen Index, endsystolisches Vorhofvolumen pro Körperoberfläche gemessen in transversaler HASTE

### 3.5.5 Ventrikuläre Arrhythmien

Zusätzlich wurde überprüft, ob ventrikuläre Arrhythmien mit unseren erhobenen Parametern korrelierten. Der Mittelwert des enddiastolischen Volumens des rechten Ventrikels betrug  $98 \pm 27 \text{ ml/m}^2$  (Anhang, **Tabelle 11**). Die ventrikulären Arrhythmien wurden nach o.g. Lown-

Klassifikation eingeteilt. Die statistische Analyse ergab, dass Lown-Klasse 0 positiv mit einer hohen RA aESVi ( $p=0,012$ ) und des Fehlens einer RVOT-Plastik ( $p= 0,025$ ) korrelierte (siehe **Tabelle 5**). Das bedeutete, dass Patienten ohne diesen chirurgischen Eingriff vermehrt in Lown-Klasse 0 eingeteilt werden konnten. Sie litten somit nicht an ventrikulären Arrhythmien. Lown I korrelierte negativ mit dem Status nach chirurgischer Myektomie ( $p=0,040$ ). Unter dem Patientenkollektiv befand sich kein Patient mit der Lown-Klasse II. Nur zwei Patienten entwickelten Lown III, weshalb hier die statistische Auswertung aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich war. Lown IV korrelierte negativ mit dem Status nach Myektomie ( $p= 0,002$ ) und LV EF ( $p=0,014$ ). Dies besagte, dass Patienten ohne operative Myektomie vermehrt an ventrikulären Arrhythmien Lown-Klasse IV litten und Patienten mit großer LV EF vermehrt hochgradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen hatten.

**Tabelle 5.** Korrelation der MRT-Volumina und biometrischen Daten mit ventrikulären Arrhythmien nach Lown bei Patienten mit cTOF (binominale Regressionsanalyse).

Arrhythmie	Korrelierende unabhängige Variable	p-Wert	OR	CI OR
Lown 0				
	Trans EDVi RA	0,012	0,923	0,867; 0,982
	RVOT Plastik	0,025	0,140	0,025; 0,782
Lown I				
	Myektomie (0 vs. 1)	0,040	0,319	0,107; 0,951
Lown IV				
	Myektomie (0 vs. 1)	0,002	21,189	3,046; 147,418
	Alter	0,001	1,145	1,056; 1,242
	LV EF	0,014	0,871	0,781; 0,972

## 4 Diskussion

Ventrikuläre Arrhythmien sind die Hauptursache für einen plötzlichen Herztod bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot-Tetralogie (cTOF) (Sarikouch et al. 2011b). Neben den ventrikulären Herzrhythmusstörungen leiden die cTOF-Patienten oft unter supraventrikulären Arrhythmien (Khairy et al. 2010). Dieses Ergebnis zeigt auch die Studie von Khairy et al., welche Arten und Häufigkeiten von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit cTOF untersucht. Ihre Ergebnisse zeigen, dass etwa 11,5% der Patienten unter supraventrikulären Arrhythmien leiden. Auch Analysen der vorliegenden Studie bestätigen diese Erkenntnis.

Die Kardio-MRT spielt eine bedeutende Rolle bei der Behandlungsplanung und der Identifikation von Risikofaktoren für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit cTOF. Zu diesen Faktoren gehören zum Beispiel eine verringerte rechtsventrikuläre Funktion (RV-Funktion), Narben im Myokard oder die Insuffizienz der Pulmonalklappe (Steinmetz und Preus 2012). Die hier vorgelegte Studie ist nach unseren Erkenntnissen zum derzeitigen Zeitpunkt die erste Studie mit Patienten mit cTOF, welche die Korrelation zwischen dem rechtsatrialen Volumen (RA-Volumen-Index), gemessen im Kardio-MRT, mit supraventrikulären Arrhythmien, aufgenommen mit dem 24 h-EKG, untersucht.

### 4.1 Rechtsherz-Interaktion

In allen Subgruppen der supraventrikulären Arrhythmien (SV- Arrhythmien: SVES, Couplets, Tachykardien) korreliert das rechtsatriale Volumen konstant und signifikant mit dem Auftreten von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen. Hierbei wird auch die Trikuspidalklappeninsuffizienz beachtet. Die Insuffizienz der Trikuspidalklappe ist ein unabhängiger Faktor für Arrhythmien, korreliert jedoch in der binomialen Regressionsanalyse nicht signifikant mit der Größe des rechten Vorhofs.

Der Vorhof spielt eine wichtige Rolle bei der Herzleistung. Wie bereits gezeigt, spielt die atrio-ventrikuläre Interaktion und Koordination eine große Rolle, vor allem bei cTOF-Patienten. Bei diesen Patienten ist schon eine moderate systolische und diastolische rechtsventrikuläre Dysfunktion assoziiert mit einer herabgesetzten rechtsatrialen Funktion (Riesenkampff et al. 2009). Der linke Vorhof ist hier weniger betroffen (Riesenkampff et al. 2010). Eine herabgesetzte rechtsatriale Funktion könnte der Grund für ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko bei cTOF-Patienten mit einem vergrößerten rechten Vorhof sein, wie er bei den Patienten in der aktuellen Studie vorliegt.



Die rechtsventrikuläre Funktion ist bei den Patienten dieser Studie nur leicht herabgesetzt (RV-EF  $46\% \pm 12$  SD), jedoch ist das rechte Ventrikelvolumen, wie auch schon in anderen Studien beschrieben (Davlouros et al. 2002, Knauth et al. 2008), vergrößert. Auch wenn es in dieser Auswertung keine statistisch signifikante Korrelation gibt, wird ein Zusammenhang zwischen der RV-Funktion und -Volumen und einem erhöhten RA-Volumen mit Arrhythmien postuliert (Sohns et al. 2015). Frühere Studien belegen, dass die RV-Größe, eine verlängerte QRS-Dauer im EKG und Narben im Myokardgewebe mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien korrelieren (Gatzoulis et al. 2000, Pfeiffer et al. 2010). Rechtes Vorhofvolumen

Die in unserer Studie erhobenen rechtsatrialen Volumina von Patienten mit operativ korrigierter Fallot-Tetralogie sind mit  $50 \text{ ml/m}^2$  ( $\pm 15 \text{ ml/m}^2$  transversale HASTE), bzw.  $47 \text{ ml/m}^2$  ( $\pm 15 \text{ ml/m}^2$  coronare HASTE) und  $41 \text{ ml/m}^2$  ( $\pm 13 \text{ ml/m}^2$  SSFP Cine Vorhofsystole) deutlich größer als bei gesunden Probanden. Zwar gibt es in dieser Studie keinen Vergleich mit einer eigenen Kontrollgruppe, jedoch können wir Ergebnisse anderer Studien hinzuziehen: Referenzwerte für Vorhofvolumina bei gesunden Kindern und Erwachsenen wurden schon in früheren Kardio-MRT-Studien veröffentlicht (Sarikouch et al. 2011a, Sarikouch et al. 2011b, Sievers et al. 2007) (**siehe Tabelle 6**). Verglichen mit diesen Referenzwerten zeigen die Ergebnisse unserer Studie deutlich größere RA-Volumina bei cTOF-Patienten im Vergleich zu Ergebnissen der oben genannten Studien. Vergleiche mit Vorhofvolumina aus der Literatur wie einer Studie von Sievers et al. (Sievers et al. 2007) mit 70 gesunden Probanden (Durchschnittsalter  $51,8 \pm 15,6$  Jahre), zeigen deutlich geringere mittlere Vorhofvolumina in jeder Herzphase ( $27 \pm 10 \text{ ml/m}^2$ ). Sarikouch et al. (Sarikouch et al. 2011a) berichten über Vorhofvolumina 115 gesunder Kinder und junger Erwachsener im Alter von 9-20 Jahren ( $25 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ). Ihre Ergebnisse zeigen im Vergleich zu denen der aktuellen Studie ( $41 \pm 14 \text{ ml/m}^2$ ) ebenfalls deutlich kleinere Vorhofvolumina (**siehe Tabelle 7**). Das Durchschnittsalter ihrer Probanden ist mit  $12,4 \pm 4,1$  Jahren etwas geringer als das in unserer vergleichbaren Kohorte ( $16,5 \pm 3,6$  Jahre), was ein Grund für diesen leichten Volumenunterschied sein könnte. Allerdings sind die Vorhofwerte so signifikant unterschiedlich, dass man davon ausgehen kann, dass die Begründung dafür eher darauf basiert, dass Sarikouch et al. gesunde Probanden untersucht und unsere Studie sich mit cTOF-Patienten befasst. Auch Vorhof-Referenzwerte gesunder Probanden, gemessen in 3D transthorakaler Echokardiographie von der Arbeitsgruppe um Keller et al. (Keller et al. 2000), zeigen deutlich kleinere Vorhöfe als in dieser Studie gemessen. Dieses Resultat und auch die Betrachtung der Ergebnisse von Sievers et al. (Sievers et al. 2007) unterstreicht unsere These, dass die Vorhofvolumina von cTOF-Patienten klar vergrößert sind. Die Vorhofvolumina aus der 3D-Echokardiographie der Arbeitsgruppe um Keller et al. (Keller et al. 2000) von gesunden Probanden (Mittelwert 54,5 ml) sind deutlich kleiner als Werte aus der aktuellen Studie

(Mittelwert transversale HASTE 91,32 ml, coronare HASTE 85,16 ml). Ihre Daten sind nicht auf die Körperoberfläche der Probanden bezogen, was für eine gute Vergleichbarkeit der Werte untereinander und mit denen aus unserer Studie wichtig wäre und die Aussagekraft in Bezug auf unsere Ergebnisse deutlich reduziert. Grund für die kleineren Durchschnittsvolumina der Vorhöfe kann die Datenerhebung gesunder Probanden sein, die Keller et al. durchführt. Die starke Abweichung kann jedoch auch auf einer Unterschätzung des Kammervolumens in der Echokardiographie basieren. Andere Studien mit Daten von Patienten mit cTOF bestätigen unsere Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe um Riesenkampff et al., welche sich in ihrer Studie mit der RA-RV-Interaktion von 20 cTOF-Patienten beschäftigt, zeigt leicht erhöhte Vorhofvolumina bei den cTOF-Patienten ( $30 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ ), verglichen zu gesunden Probanden (Riesenkampff et al. 2009, Riesenkampff et al. 2010). Die Vorhofvolumina dieser 20 cTOF Patienten von Riesenkampff et al. sind im Vergleich zu seiner gesunden Kontrollgruppe zwar deutlich größer, jedoch im Gesamten kleiner als die Vorhofvolumina, die wir erheben. Grund dafür könnte die nur kleine Patientengruppe von 20 cTOF-Patienten bei Riesenkampff et al. sein. Im Herbst 2013 veröffentlicht Bonello et al. eine prospektive Studie, in der sie bei 154 cTOF-Patienten im Kardio-MRT die maximale Fläche des rechten Vorhofs im Vierkammerblick messen und dann das Auftreten von Vorhof-Rhythmusstörungen untersuchen (Bonello et al. 2013). Die Messung der Fläche des Vorhofs ist nicht repräsentativ, da es sich nicht um einen rotationssymmetrischen Körper handelt und das Volumen dadurch schwer zu ermitteln ist. Außerdem können sich die gemessenen Daten unterscheiden, je nachdem wie der Vierkammerblick bei der MRT-Aufnahme jeweils getroffen wird. Die in unserer Studie verwendete Technik der Volumetrie in jeder einzelnen Phase ist deutlich präziser, da der Vorhof als Körper ausgemessen werden kann. Jedoch zeigen auch die Ergebnisse von Bonello et al. (Bonello et al. 2013) bei Patienten mit großer Vorhoffläche ein vermehrtes Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien.

Wir können durch den Vergleich mit Vorhofvolumina aus der Literatur zeigen, dass Patienten mit cTOF unverkennbar größere Vorhöfe haben als gesunde Probanden. Auch die Aussage von Bonello et al. unterstreicht die Relevanz der Messung der Volumina der Vorhöfe im MRT bei Follow-Up-Untersuchungen von Patienten mit cTOF. Ein vergrößerter rechter Vorhof ist ein Prädiktor für den Risikofaktor supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen und sollte regelmäßig untersucht werden.

Ein weiteres Ergebnis der aktuellen statistischen Auswertung ist, dass der Status nach ASD-Patch Korrektur-OP negativ mit dem Auftreten von SVES korreliert. Eine vorangegangene Shunt-Operation oder Myektomie scheint präventiv gegen supraventrikuläre Arrhythmien zu wirken. Dieses Ergebnis ist gegenteilig zu den bisherigen Aussagen in anderen Studien und klinischen

Erfahrungen (Mantovan 2003). Der Grund für dieses statistische Ergebnis kann die geringe Patientenzahl mit ASD-Patch und die damit verbundene unsolide Auswirkung auf die statistische Analyse durch eine binominale Regressionsanalyse sein. (Die Abweichung/df, welche die Anpassungsgüte darstellt, liegt bei 1,279). Eine Begründung für diese Beobachtung ist aus bisherigen Daten und der Literatur nicht ersichtlich.

## 4.2 MRT-Sequenzen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das Vorhofvolumen im MRT in der HASTE Sequenz in verschiedenen Ebenen gemessen und berechnet werden kann. Verglichen mit der SSFP Cine-Sequenz überschätzt die HASTE-Sequenz die Vorhofgröße leicht. Ein Vorteil der SSFP Cine-Sequenz ist die Darstellung des gesamten Herzzyklus in Form einer Filmsequenz, wodurch der Untersucher sich in der Volumetrie jeweils die genau passende Phase (Systole oder Diastole) heraussuchen kann, die er benötigt. Die HASTE-Sequenz wird anhand eines EKG in der ventrikulären Enddiastole getriggert. Somit ist die Qualität der Aufnahmen abhängig von der EKG-Güte, und man erhält nur ein Bild in der Ventrikelenddiastole. Trotzdem sind die Volumina der HASTE-Sequenz reproduzierbar und vergleichbar mit denen der SSFP-Cine-Sequenz (**siehe Tabelle 2**). Dies ist deshalb ein wichtiges Ergebnis, da die meisten MRT-Aufnahmen der Vorhöfe in den letzten Jahre in der HASTE-Sequenz aufgenommen sind. Obwohl die HASTE-Sequenz die ältere Sequenz ist, sind die Volumenwerte der Vorhöfe verlässlich zu bestimmen und zu analysieren. Zusätzlich ist die Aufnahme der Vorhöfe in der HASTE-Sequenz einfacher und schneller durchzuführen, da sie in nur einem einzigen Atemanhalt des Patienten durchgeführt werden kann. Die HASTE-Sequenz ist somit für die regelmäßige MRT-Kontrolle gut geeignet.

## 4.3 Geschlechtsspezifische Korrelationen

Neben dem rechten Vorhofvolumen spielt auch das Geschlecht eine relativ große Rolle als unabhängiger Faktor, das Risiko für supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen zu erhöhen. Dies wird in anderen Studien, die sich mit cTOF-Patienten und Geschlecht befassen, bereits verdeutlicht (Sarikouch et al. 2011a, Sarikouch et al. 2011b). Wie unsere Studie feststellt, haben männliche Patienten mit cTOF ein größeres Risiko für supraventrikuläre Arrhythmien als weibliche Patienten (**Tabelle 4**, Geschlecht m. vs. w  $p=0,023$ , Estimator 11,46). Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Studien über Vorhofgrößen bei gesunden Probanden überein (Sievers et al. 2007). Auch die Unterschiede der Herzvorhofvolumina zwischen den Geschlechtern in der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Sievers et al. (Sievers et al. 2007). Männliche Patienten haben leicht höhere RA-Volumina als weibliche Patienten (**Tabelle 6**). Auch Sarikouch et al. zeigen Unterschiede im Ventrikelvolumen bei

männlichen und weiblichen TOF-Patienten: Frauen haben eine geringere rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, während Männer eine verringerte beidseitige Ejektionsfraktion aufweisen (Sarikouch et al. 2011a, Sarikouch et al. 2011b). Bramer et al. berichten, dass der BMI sowie männliches Geschlecht unabhängige Prädiktoren für postoperativ auftretendes Vorhofflimmern sind (Bramer et al. 2011). Diese Aussage belegt die in dieser Studie festgestellten Geschlechtsunterschiede bei cTOF-Patienten auf Vorhofebene zusätzlich.

#### 4.4 Die Rolle des Body Mass Index

Neben dem RA-Volumen können in dieser Studie weitere Faktoren gefunden werden, die mit dem Auftreten von Arrhythmien in Zusammenhang stehen. Ein hoher BMI ist ein potentieller Risikofaktor für supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Dies stimmt mit anderen Studien überein. Diese zeigen, dass Übergewicht ein Risikofaktor für Vorhofflimmern in der Bevölkerung ist und dass dies mit Vorhofvergrößerung und diastolischer Dysfunktion einhergeht (Bramer et al. 2011, Wang et al. 2004). Die aktuelle Studie zeigt, dass der BMI ein Risikofaktor für das Entstehen von supraventrikulären Arrhythmien neben dem Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit cTOF ist. Bezogen auf das Vorhofflimmern, können auch andere Übergewichts-bezogene Komplikationen, wie zum Beispiel erhöhtes Plasmavolumen, ventrikuläre diastolische Dysfunktion oder gesteigerte neuro-humorale Aktivierung eine LA-Vergrößerung und elektrische Instabilität verursachen und somit die Korrelation von RA-Vergrößerung und Arrhythmien beeinflussen (Engeli und Sharma 2001, Lacobellis et al. 2002, Messerli et al. 1982).

#### 4.5 Ventrikel

RV-Vergrößerung und Dysfunktion bis hin zu Pulmonalklappeninsuffizienz oder Stenose des rechtsventrikulären Ausflusstraktes haben einen großen Einfluss auf die Langzeitprognose und Überleben der Patienten mit cTOF (Davlouros et al. 2002, Gatzoulis et al. 2000). Rechtsventrikuläre Volumina in dieser Studie belaufen sich im Durchschnitt auf RV vEDVi= 98 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm$  10 SD), RV vESVi= 53 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm$ 21 SD) und RV EF= 46% ( $\pm$  11 SD). Verglichen mit den Ergebnissen von Davlouros et al., die die RV Funktion von cTOF Patienten mit gesunden Probanden vergleichen, zeigen die Ergebnisse unserer Studie leicht niedrigere Werte für RV vEDVi und vESVi (siehe Anhang **Tabelle 12**). Ergebnisse der Pulmonalklappeninsuffizienz (21,38 ml/m<sup>2</sup>  $\pm$  19,8 SD %) sind vergleichbar mit Resultaten aus anderen Studien (Davlouros et al. 2002). In der aktuellen Studie korreliert das rechtsatriale Volumen, gemessen in der transversalen HASTE-Sequenz, mit dem Auftreten von ventrikulären Extrasystolen. Dies könnte die Manifestation einer rechtsventrikulären und konsekutiver rechtsatrialen Dysfunktion sein (Kohler et al. 2013). Im Unterschied zu anderen Forschungsgruppen können wir keine

Korrelation zwischen der RV-Dysfunktion, RV vEDVi, RV vESVi und VES feststellen. Grund hierfür könnte die relativ geringe Patientenzahl mit ventrikulären Extrasystolen in unserer Kohorte sein. Andere Risikofaktoren für VES in unserem Patientenkollektiv sind Veränderungen von Parametern des linken Herzens, wie LA-Volumen und LV-Funktion (Osraneck et al. 2006). Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen aus anderen Studien überein, die Patienten mit reduzierter LV-Funktion oder nicht-angeborenen Herzerkrankungen (zum Beispiel Herzinfarkt) untersuchen (Modena et al. 1997). Patienten mit diesen Leiden entwickeln ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod durch Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von bis zu unter 35% (Zipes et al. 2006).

#### **4.6 Studieneinschränkungen**

Die Studie ist dadurch eingeschränkt, dass die Datenerhebung retrospektiv stattfindet und nur Daten aus einem Zentrum zusammengetragen werden können. Die Follow-Up Zeit mit Verbindung zusätzlicher klinischer Parameter sollte über eine längere Zeitspanne erfolgen, im Idealfall über Jahrzehnte. Die Patientenkohorte ist retrospektiv untersucht und von der Größe beschränkt. Sie sollte vergrößert werden und vorzugsweise prospektiv in Zusammenschluss mit mehreren Zentren durchgeführt werden (Davlouros et al. 2002). Außerdem kann im Rahmen dieser Arbeit keine Follow-Up-Korrelation der MRT-Untersuchungen und der 24 h-EKG Ergebnisse erfolgen. Diese Korrelation steht noch aus, um zu überprüfen ob Änderungen in der rechten Vorhofgröße mit einem vermehrten Auftreten von Arrhythmien einhergehen. Einige Ergebnisse, wie das Vorhofvolumen, sollten mit dem invasiv gemessenen Druck im rechten Vorhof verglichen werden.

**Tabelle 6.** Rechte Vorhofvolumina bei cTOF-Patienten<sup>1</sup> verglichen mit Werten aus anderen Studien (Werte  $\pm$  SD).

		Aktuelle Studie		Riesenkampff et. al. (2010)	Sievers et.al. (2007)
n		67		20	70
Patienten- eigenschaften		cTOF- Patienten		cTOF- Patienten	Gesunde Probanden
Alter, Jahre		30,9 $\pm$ 11,3		19,5 $\pm$ 8,9	51,8 $\pm$ 15,6
MRT- Sequenz	SSFP <sup>2</sup> Cine SA	HASTE <sup>3</sup> Trans	HASTE <sup>4</sup> Coro	SSFP Cine SA	SSFP Cine SA
Alle					
Vorhofsystole Index ml/m <sup>2</sup>	41 $\pm$ 13	50 $\pm$ 16	47 $\pm$ 15	30 $\pm$ 12	27 $\pm$ 10
Vorhofdiastole Index ml/m <sup>2</sup>	60 $\pm$ 16			51 $\pm$ 17	53 $\pm$ 17
Weiblich (n=34)					
Vorhofsystole Index ml/m <sup>2</sup>	39 $\pm$ 12	50 $\pm$ 16	47 $\pm$ 16		27 $\pm$ 9
Vorhofdiastole Index ml/m <sup>2</sup>	60 $\pm$ 16				54 $\pm$ 16
Männlich (n=33)					
Vorhofsystole Index ml/m <sup>2</sup>	39 $\pm$ 19	51 $\pm$ 15	47 $\pm$ 14		27 $\pm$ 10
Vorhofdiastole Index ml/m <sup>2</sup>	55 $\pm$ 22				52 $\pm$ 17

<sup>1</sup> cTOF-Patienten, Patienten mit chirurgisch korrigierter Fallot-Tetralogie<sup>2</sup> SSFP Cine SA, Steady-State-Free Precession, Short Axis, kurze Achse<sup>3</sup> HASTE Trans, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, transversal<sup>4</sup> HASTE Coro, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, coronar

**Tabelle 7.** Rechte Vorhofvolumina verglichen mit anderen Studien, Patientenalter 9-20 Jahre (Werte  $\pm$  SD).

	Aktuelle Studie			Sarikouch et. al. (2011)
n	14			115
Patienteneigenschaften	cTOF- Patienten <sup>1</sup>			Gesunde Probanden
Alter, Jahre	16,5 $\pm$ 3,63			12,4 $\pm$ 4,1
MRT- Sequenz	SSFP Cine SA <sup>2</sup>	HASTE Trans <sup>3</sup>	HASTE Coro <sup>4</sup>	SSFP Cine SA
Alle				
Vorhofsystole ml/m <sup>2</sup>	38 $\pm$ 12	41 $\pm$ 14	43 $\pm$ 16	25 $\pm$ 7
Vorhofdiastole ml/m <sup>2</sup>	52 $\pm$ 8			56 $\pm$ 14
Weiblich (n=6)				
Vorhofsystole ml/m <sup>2</sup>	32 $\pm$ 8	38 $\pm$ 18	36 $\pm$ 16	23 $\pm$ 6
Vorhofdiastole ml/m <sup>2</sup>	53 $\pm$ 10			53 $\pm$ 12
Männlich (n=8)				
Vorhofsystole ml/m <sup>2</sup>	41 $\pm$ 14	43 $\pm$ 11	48 $\pm$ 14	27 $\pm$ 8
Vorhofdiastole ml/m <sup>2</sup>	51 $\pm$ 10			58 $\pm$ 16

<sup>1</sup> cTOF-Patienten, Patienten mit chirurgisch korrigierter Fallot-Tetralogie<sup>2</sup> SSFP Cine SA, Steady-State-Free Precession, Short Axis, kurze Achse<sup>3</sup> HASTE Trans, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, transversal<sup>4</sup> HASTE Coro, Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo, coronar

## 5 Zusammenfassung

Durch gute operative Korrekturmethode haben Patienten mit Fallot-Tetralogie heute eine vergleichbare Lebenserwartung wie gesunde Menschen. Dadurch entsteht eine neue Gruppe chronisch kranker Patienten, die regelmäßiger Kontrolluntersuchungen bedarf, um die Langzeitfolgen der Krankheit zu überwachen und rechtzeitig therapieren zu können. Eine potentiell fatale Folgeerkrankung sind Arrhythmien, deren frühzeitige Vorhersage die Lebenszeit erheblich beeinflussen kann. Von Vorteil wäre hier eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die das Risiko für diese Arrhythmien aufzeigen könnte. In unserer Studie können wir zeigen, dass das Auftreten der Arrhythmien mit einer Vergrößerung des rechtsatrialen (RA) Volumens einhergeht, welches mithilfe einer strahlenfreien MRT-Untersuchung messbar ist. Außerdem können wir darstellen, dass die Volumina in der HASTE-Sequenz, im Vergleich zur SSFP Cine-Sequenz, nur leicht überschätzt werden. Je größer das RA-Volumen in dieser Studie, desto mehr supraventrikuläre Arrhythmien treten auf. Weiterhin korrelieren in dieser Studie mit dem Auftreten von Arrhythmien der Body Mass Index, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das männliche Geschlecht. Mit anderen bekannten Faktoren, die Arrhythmien bewirken können, kann keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Diese sind z. B. das Alter der Patienten, eine vorhergehende Pulmonalklappenoperation, das rechte Ventrikelvolumen, die Funktion der Trikuspidalklappe oder eine Pulmonalklappeninsuffizienz. Die gefundenen Risikofaktoren können bei Patienten mit Fallot-Tetralogie in Zukunft - mittels einer strahlenfreien und einfach durchführbaren MRT-Untersuchung - frühzeitig erkannt werden. Hierdurch wird die frühere Vorbeugung von Arrhythmien, die individuelle Wahl der Therapieform und somit die Lebensverlängerung und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit dieser schweren Herzerkrankung möglich.



## 6 Anhang

**Tabelle 8.** Patienteneigenschaften.

n = 67	Mittel $\pm$ SD <sup>1</sup>
Alter (Jahre)	31 $\pm$ 12
weiblich	36
männlich	35
Größe (cm)	167 $\pm$ 17
Gewicht (kg)	73 $\pm$ 19
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,79 $\pm$ 0,23
BMI <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	25,09 $\pm$ 4,36
Klinisch symptomatisch <sup>3</sup>	16
Klinisch asymptomatisch	49

<sup>1</sup>SD (Standard Deviation), Standardabweichung

<sup>2</sup>BMI, Body Mass Index

<sup>3</sup>Patienten mit Herzstolpern, Herzrasen, Angina pectoris, Dyspnoe bei physischem Stress, Schwindel oder verringerter physischer Belastbarkeit

**Tabelle 9.** Korrekturoperationen.

Art der Korrekturoperation	Anzahl (n=)
Ventrikelseptumdefekt-Patch-Verschluss	67
Vor Korrektur-OP durchgeführter aorto-pulmonaler Shunt	38
RV-PA-Conduit (rechter Ventrikel zur Pulmonalarterie)	34
Transannular Patch	27
Myektomie	24
Pulmonalarterienplastik	22
RVOT <sup>1</sup> - Plastik	19
Kommissurotomie	12
Aortenhomograft	6
Vorhofseptumdefekt-Patch-Verschluss	4
Künstliche Pulmonalklappe	2

<sup>1</sup>RVOT-Plastik, rechtsventrikuläre Ausflusstraktplastik

**Tabelle 10.** Ergebnisse der MRT-Volumetrie des rechten und des linken Ventrikels in Cine SSFP.

Ventrikelvolumen (ml)	Mittelwert $\pm$ SD <sup>1</sup>
RV, vEDVi <sup>2</sup> (ml)	98 $\pm$ 27
RV, vESVi <sup>3</sup> (ml)	53 $\pm$ 21
RV EF (%) <sup>4</sup>	46 $\pm$ 11
LV EF (%) <sup>5</sup>	60 $\pm$ 7

<sup>1</sup>SD, Standardabweichung

<sup>2</sup>RV vEDVi, rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index, enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche

<sup>3</sup>RV vESVi, rechtsventrikulärer endsystolischer Volumen Index, endsystolisches Volumen pro Körperoberfläche

<sup>4</sup>RV EF, Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

<sup>5</sup>LV EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

**Tabelle 11.** Funktionsparameter.

Funktionsparameter	Mittelwert $\pm$ SD
Herzfrequenz/ Min	75 $\pm$ 11
Pulmonalklappeninsuffizienz	21 $\pm$ 19

**Tabelle 12.** RV Volumina in der SSFP Cine SA<sup>1</sup> Sequenz.

	Aktuelle Studie	Riesenkampff et.al. (2010)	Davlouros et.al. (2002)	
n	67	20	85	26
Patienten- eigenschaften	cTOF- Patienten <sup>2</sup>	cTOF- Patienten	cTOF- Patienten	Gesunde Kontrollgruppe
Alter (Jahre)	31 ± 11	20 ± 9	33 ± 13	33 ± 7
RV vEDVi <sup>3</sup> (ml/m <sup>2</sup> )	98 ± 27	135 ± 28	116 ± 34	84 ± 14
RV vESVi <sup>4</sup> (ml/m <sup>2</sup> )	53 ± 21	71 ± 17	56 ± 24	22 ± 10
RV EF <sup>5</sup> %	46 ± 11	48 ± 4	52 ± 9	65 ± 8

<sup>1</sup> SSFP Cine SA, Steady state free precession Cine Short axis, kurze Achse

<sup>2</sup> cTOF-Patienten, Patienten mit operativ korrigierter Fallot- Tetralogie

<sup>3</sup> RV vEDVi, rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index

<sup>4</sup> RV vESVi, rechtsventrikulärer endsystolischer Volumen Index

<sup>5</sup> RV EF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

## 7 Literaturverzeichnis

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A (2012): Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 184, 345-368

Alp H, Narin C, Baysal T, Sarigül A (2014): Prevalence of and risk factors for early postoperative arrhythmia in children after cardiac surgery. *Pediatr Int* 56, 19-23

Amorim S, Cruz C, Macedo F, Bastos PT, Goncalves FR (2005): Tetralogy of Fallot: Prognostic Factors after Surgical Repair. *Rev Port Cardiol* 24, 845-855

Association WM (2013): World medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191-2194

Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA (2006): Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired Tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation* 113, 405-413

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, 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). *European heart journal* 31, 2915-2957

Benson PF, Lond MB, Joseph MC, Cantab MD, Ross DN (1962): Total surgical correction of Fallot's Tetralogy in the first year of Life. *Lancet* 280, 326-327

Bland JM, Altman DG (1995): Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346, 1085-1087

Blomström-Lundqvist C SM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, (2003): ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias\* A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). J Am Coll Cardiol 42, 1493-1531

Bonello B, Kempny A, Uebing A, W. L, Kilner PJ, Diller GP, Pennell DJ, Shore DF, Ernst S, Gatzoulis MA (2013): Right atrial area and right ventricular outflow tract akinetic length predict sustained tachyarrhythmia in repaired Tetralogy of Fallot. Int J Cardiol 168, 3280-3286

Bramer S, van Straten AH, Soliman HMA, Berreklouw E, van den Broek KC, Maessen JG (2011): Body Mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Eur J of Cardiothoracic Surg 40, 1185-1190

Davlouros PA, Kilner P, Hornung T, Li W, Francis J, Moon C, Smith G, Tat T, Pennell D, Gatzoulis M (2002): Right ventricular Function in adults with repaired Tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular Magnetic resonance Imaging: Detrimental Role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular Interaction. J Am Coll Cardiol 40, 2044-2052

Engeli S, Sharma AM (2001): The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. J Mol Med 1, 21-29

Folino AF DL (2005): Arrhythmias After Tetralogy of Fallot Repair. Indian Pacing and Electrophysiol J 5, 312-324

Friedman BR, Jones JP, Chavez-Munoz G, Salmon AP, Merritt CR (1989). *Principles of MRI*. Mcgraw-Hill.

Gaca AM, Jaggars JJ, Dudley LT, Bisset 3rd GS (2008a): Repair of Congenital Heart Disease: A Primer-Part 1. Radiology 247, 617-631

Gaca AM, Jaggars JJ, Dudley LT, Bisset 3rd GS (2008b): Repair of Congenital Heart Disease: A Primer-Part 2. Radiology 248, 44-60

Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC (2000): Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of Tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 356, 975-981

Haas NA, Kleideiter U: *Kinderkardiologie- Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. 1. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2011

Harrison DA, Siu SC, Hussain F, MacLoughlin CJ, Webb GD, Harris LH (2001): Sustained Atrial Arrhythmias in Adults Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 87, 585-588

Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ (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* 48, 1475-1497

Horowitz AL: *MRI Physics for Physicians*. 1. Auflage; Springer Verlag, New York 1989

Huppelsberg J, Walter K: *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4. Auflage; Thieme Verlag, München 2013

Jahnke C, Fischer J, Mirelis JG, Kriatselis C, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I (2011): Cardiovascular magnetic resonance Imaging for accurate sizing of the left atrium: predictability of pulmonary vein isolation success in patients with atrial fibrillation. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 33, 455-463

Keller AM, Gopal AS, King DL (2000): Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 1, 55-65

Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opotowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR (2010): Arrhythmia burden in adults with surgically repaired Tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 122, 868-875

Kilner PJ (2011): The role of cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease. *Progress in cardiovascular diseases* 54, 295-304

Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, del Nido PJ, Geva T (2008): Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after Tetralogy of Fallot repair. *Heart* 94, 211-216

Kohler D, Arnold R, Loukanov T, Gorenflo M (2013): Right Ventricular Failure and Pathobiology in Patients with Congenital Heart Disease - Implications for Long-Term Follow-Up. *Frontiers in pediatrics* 1, 37

Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ (2012): Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 126, 1944-1954

Lackner K, Steudel A, Krahe T, Becher H, Gieseke J, Thurn P (1987): Cardiac MRT. Research technic and topographic anatomical imaging information. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 146, 249-255

Lacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, DiMario U, Leonetti F (2002): Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 8, 767-773

Lim C, Lee JY, Kim WH, Kim SC, Song JY, Kim SJ, Choh JH, Kim CW (2004): Early replacement of pulmonary valve after repair of tetralogy: is it really beneficial? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 25, 728-734

Lown B, Calvert AF, Armington R, Ryan M (1975): Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation* 52, 189-198



Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ (2010): Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 12, 65

Mantovan R (2003): Supraventricular arrhythmia before and after surgical closure of atrial septal defects: spectrum, prognosis and management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 5, 133-138

Martinez RM, Ringewald JM, Fontanet HL, Quintessenza JA, Jacobs JP (2013): Management of adults with Tetralogy of Fallot. *Cardiology in the young* 23, 921-932

Messerli FH, Ventura HO, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, Frohlich ED (1982): Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1, 55-60

Modena MG, Muia N, Molinari R, Castella A, Rossi R (1997): Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated Cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol* 6, 553-560

Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH: *Praxiskurs MRT- Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele*. 2. Auflage; Thieme Verlag, München 2011

Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B (1997): Long-Term Survival in Patients With Repair of Tetralogy of Fallot: 36-Year Follow-Up of 490 Survivors of the First Year after Surgical Repair. *J Am Coll Cardiol* 30, 1374-1383

Ntsinjana HN, Hughes ML, Taylor AM (2011): The role of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital heart disease. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 13, 51

O'Brien P, Marshall AC (2014): Cardiology patient page. Tetralogy of Fallot. *Circulation* 130, e26-29

Orwat S, Diller GP (2014): Risk stratification in adults with repaired tetralogy of fallot: the long journey from clinical parameters and surface ecg to in-depth assessment of myocardial mechanics, volume and pressure loading. *Heart* 100, 185-187

Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, Gersh BJ, Tsang TS, Zehr KJ, Seward JB (2006): Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 48, 779-786

Papagiannis JK (2005): Postoperative arrhythmias in Tetralogy of Fallot. *Hell J Cardiol* 46, 402-407

Park SJ, On YK, Kim JS, Park SW, Yang JH, Jun TG, Kang IS, Lee HJ, Choe YH, Huh J (2012): Relation of Fragmented QRS Complex to Right Ventricular Fibrosis Detected by Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 109, 110-115

Pfeiffer ME, Andrea EM, Serra SM, Assumpcao CR, Herdy GV (2010): Late Clinical and Functional Assessment of Arrhythmias in Children after Repair of Tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol*, 295-302

Powell AJ, Geva T (2000): Blood Flow Measurement by Magnetic Resonance Imaging in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 21, 47-58

Rebergen SA, Chin JG, Ottenkamp J, van der Wall EE, de Roos A (1993): Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 88, 2257-2266

Reiser M, Kuhn F-P, Debus J: Radiologie. 3. Auflage; Duale Reihe/ Thieme Verlag, Stuttgart

Riesenkampff E, Rietdorf U, Wolf I, Schnackenburg B, Ewert P, Huebler M, Alexi-Meskishvili V, Anderson RH, Engel N, Meinzer HP (2009): The practical clinical value of three-dimensional models of complex congenitally malformed hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 138, 571-580

Riesenkampff E, Mengelkamp L, Mueller M, Kropf S, Abdul-Khaliq H, Sarikouch S, Beerbaum P, Hetzer R, Steendijk P, Berger F (2010): Integrated analysis of atrioventricular interactions in Tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, 364-371

Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T (2011a): 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. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 33, 1028-1039

Sarikouch S, Koerperich H, Dubowy KO, Boethig D, Boettler P, Mir TS, Peters B, Kuehne T, Beerbaum P (2011b): Impact of Gender and Age on Cardiovascular Function Late After Repair of Tetralogy of Fallot: Percentiles Based on Cardiac Magnetic Resonance. *Circulation* 4, 703-711

Sievers B, Addo M, Breuckmann F, Barkhausen J, Erbel R (2007): Reference right atrial function determined by steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 9, 807-814

Silka MJ, Facc BG, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD (1998): A Population-Based Prospective Evaluation of Risk of Sudden Cardiac Death after Operation for Common Congenital Heart Defects. *JACC* 32, 245-251

Sohns JM, Rosenberg C, Zapf A, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Schuster A, Kowallick JT, Hösch O, Nguyen T, Fasshauer M (2015): Right Atrial Volume is Increased in Corrected Tetralogy of Fallot and Correlates with the Incidence of Supraventricular Arrhythmia: A CMR Study. *Pediatr Cardiol* 36, 1239-1247

Steinmetz M, Preus HC (2012): Non-Invasive Imaging for Congenital Heart Disease – Recent Progress in Cardiac MRI. *Clinic Experiment Cardiol* 1, 1-10

Taussig HB, Blalock A (1947): The Tetralogy of Fallot; diagnosis and indications for operation; the surgical treatment of the Tetralogy of Fallot. *Surgery* 21, 145

Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD (2010): ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 122, e525-555

van der Geest RJ, André Niezen R, van der Wall EE, de Roos A, Reiber JHC (1998): Automated assessment of MR velocity maps of the ascending aorta: Evaluation of inter and intraobserver variability in the determination of left ventricular stroke volume by automated and manual analysis methods. *J Comput Assist Tomogr* 22, 904-911

Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RBS, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ (2004): Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292, 2471-2477

Wu MH, Lu CW, H.C. C, Chiu SN, F.Y. K, Huang SK (2015): Arrhythmic burdens in patients with Tetralogy of Fallot: a national database study. *Heart Rhythm* 3, 604-609

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ (2006): ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 8, 746-837

---

## **Danksagung**

Zuerst bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz für die Überlassung des Themas der Dissertation und für die Betreuung der Arbeit. Danke für die gute Zusammenarbeit, bei der Sie mir stets mit Motivation und Begeisterung zur Seite standen.

Dr. Michael Steinmetz möchte ich für die gute Betreuung und Hilfestellung bei der Volumetrie der Herzkammern danken.

PD Dr. Jan Martin Sohns danke ich für die gute Betreuung und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Dr. Antonia Zapf danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Tanja Otto danke ich für die Einführung in das MRT-Auswertungsprogramm.

Christoph Funke danke ich für die Unterstützung bei jeglichen IT-Fragen.

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen danke ich für die Unterstützung im Rahmen eines Promotionsstipendiums.

---

## Lebenslauf

Als Tochter meiner Eltern Anette Eisen, geborene Kerkemeier, und Wolfgang Schulte wurde ich am 20. November 1987 in Rheda-Wiedenbrück geboren.

In der Gemeinde Verl besuchte ich von 1994 bis 1998 die Grundschule Marien und darauffolgend von 1998 bis 2004 das Gymnasium Verl. Die Oberstufe absolvierte ich ab 2004 auf dem Evangelisch-Stiftischen Gymnasium Gütersloh und beendete diese mit dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife.

Im Oktober 2008 begann ich das Studium der Biologie an der Georg-August-Universität Göttingen und wechselte zum Sommersemester 2010 in das 2. Fachsemester der Humanmedizin. Im Frühjahr 2012 legte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Im letzten Oktober fand der schriftliche Teil des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung statt, worauf ich nun seit November 2015 das Praktische Jahr absolviere. Zurzeit befinde ich mich im zweiten Tertial, welches in der Helios Klinik Albert-Schweitzer in Northeim in der Inneren Medizin stattfindet.

Seit April 2012 arbeite ich in der interdisziplinären Arbeitsgruppe der Biomedizinischen NMR Forschungs-GmbH am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen (Leiter: Prof. Dr. J. Frahm) und dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen (Leiter: Prof. Dr. J. Lotz). Hier ist unter der Betreuung von Professor Dr. J. Lotz die Dissertation mit dem Titel „Korrelation von Volumen des rechten Vorhofs mit dem Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie“ entstanden.