

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

(Prof. Dr. med. T. Paul)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung der belastungsabhängigen Adaptation der
kardialen Funktion bei Jugendlichen und Erwachsenen mit
korrigierter Fallot'scher Tetralogie in der Real-Time-
Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Thomas Stümpfig

aus

München

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in PD Dr. med. M. Steinmetz

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. J.M. Sohns

Prüfungskommission

Referent/in PD Dr. Michael Steinmetz

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Theodor Tirilomis

Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 21.04.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Untersuchung der belastungsabhängigen Adaptation der kardialen Funktion bei Jugendlichen und Erwachsenen mit korrigierter Fallot’scher Tetralogie in der Real-Time-Magnetresonanztomographie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Fallot'sche Tetralogie	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Historischer Hintergrund.....	1
1.1.3 Ätiologie	1
1.1.4 Hämodynamik und Pathologie	2
1.1.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik	2
1.1.6 Therapie.....	3
1.1.7 Prognose.....	4
1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	4
1.2.1 Konventionelle Magnetresonanztomographie	4
1.2.2 Real-Time- und Belastungs-Magnetresonanztomographie	6
1.2.3 Magnetresonanztomographie bei der Fallot'schen Tetralogie	7
1.3 Spiroergometrie	7
1.4 Studienziel	8
2. Patienten und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	10
2.2 Untersuchungen	10
2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie	11
2.3.1 Prozedere der Untersuchung	11
2.3.2 Sequenzen und Schnittbilder	13
2.4 Auswertung der Volumetrie und Flussmessung	13
2.4.1 Flussmessungen mittels WebCaipi.....	13
2.4.2 Volumetrie mittels Circle 42.....	14
2.5 Statistik	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Allgemeine Daten zu Patienten und Probanden.....	16
3.2 Spiroergometrie	17
3.3 Belastungs-Magnetresonanztomographie.....	18
3.3.1 Flussmessung.....	18
3.3.2 Volumetrie der Ventrikel-Kurzachsenstapel	20
3.4 Untergruppenanalysen der Patienten	23
3.4.1 Vergleich der Patienten mit isolierter Pulmonalstenose mit den Patienten mit isolierter Pulmonalinsuffizienz	23
3.4.2 Vergleich der Patienten mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium mit den Patienten mit isolierter Pulmonalinsuffizienz.....	24
3.4.3 Vergleich der Patienten mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium mit den Patienten mit isolierter Pulmonalstenose	25
3.5 Korrelationsanalysen für Spiroergometrie und Parameter der Belastungs-Magnetresonanztomographie	26

3.5.1 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten in Ruhe	30
3.5.2 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten bei leichter Belastung.....	30
3.5.3 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten bei schwerer Belastung.....	31
3.6 Korrelationsanalyse für die Ejektionsfraktion des rechten und linken Ventrikels.....	32
3.7 Reproduzierbarkeit der Daten	33
4. Diskussion	36
4.1 Vergleich zwischen Patienten und Probanden in der Spiroergometrie.....	36
4.2 Vergleich zwischen Patienten und Probanden in der Belastungs- Magnetresonanztomographie	37
4.3 Korrelationsanalysen zwischen Belastungs-Magnetresonanztomographie und Spiroergometrie	40
4.4 Limitationen der Dissertation	44
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsleiter am Real-Time-MRT-Scanner mit einem Probanden im Fahrradergometer	12
Abbildung 2: Numerischer und prozentualer Anteil der residuellen Klappenvitien bei den Fallot-Patienten	17
Abbildung 3: Flussmessung durch die PK für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT	20
Abbildung 4: Funktion des RV für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT	21
Abbildung 5: Funktion des LV für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT	22
Abbildung 6: Flussmessung durch die PK für Patienten mit isolierter PS und Patienten mit isolierter PI bei Belastung im MRT	24
Abbildung 7: Flussmessung durch die PK für Patienten mit isolierter PS und Patienten mit kombiniertem Vitium bei Belastung im MRT	26
Abbildung 8: Korrelationsanalyse des in der Spiroergometrie gemessenen VE/VCO_2 mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten in Ruhe	30
Abbildung 9: Korrelationsanalyse des in der Spiroergometrie gemessenen VE/VCO_2 und VO_2 mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten bei leichter Belastung	31
Abbildung 10: Korrelationsanalyse des in der Spiroergometrie gemessenen VE/VCO_2 und Watt mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten bei hoher Belastung	32
Abbildung 11: Korrelationsanalyse des im MRT gemessenen LV-EF und RV-EF aus der Kohorte mit allen Fallot-Patienten bei leichter und mittlerer Belastung	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrisch-deskriptive Daten zu Patienten und Probanden	16
Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte der Spiroergometrie für Patienten und Probanden	17
Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte der Spiroergometrie für die Patienten-Untergruppen.....	18
Tabelle 4: Übersichtstabelle der Korrelationen der MRT-Parameter und der Werte der Spiroergometrie in Ruhe und bei 50 Watt für die Probanden, Patienten und die Patientenuntergruppen.....	28
Tabelle 5: Übersichtstabelle der Korrelationen der MRT-Parameter und der Werte der Spiroergometrie bei 70 und bei 90 Watt für die Probanden, Patienten und die Patientenuntergruppen.....	29
Tabelle 6: Intraobserver-Analyse der Flussmessung und Volumetrieparameter von sechs Patienten und sechs Probanden	34
Tabelle 7: Interobserver-Analyse der Flussmessung und Volumetrieparameter von sechs Patienten und sechs Probanden	35

Abkürzungsverzeichnis

AV	atrioventrikulär
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
CI	<i>cardiac index</i>
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion
ED	Enddiastole
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVi	enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Endsystole
ESV	endsystolisches Volumen
ESVi	endsystolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche
FS	<i>fractional shortening</i>
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
LV FS	<i>left ventricle fractional shortening</i>
LV	linker Ventrikel
Max.	Maximum
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PI	Pulmonalinsuffizienz
PK	Pulmonalklappe
PKE	Pulmonalklappenersatz
PPVI	<i>percutaneous pulmonary valve implantation</i>
PV max.	maximale Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe
PS	Pulmonalstenose
Qp	pulmonales Herzzeitvolumen
RF	Regurgitationsfraktion
RV	rechter Ventrikel
RVOT	<i>right ventricular outflow tract</i>

SSFP	<i>steady-state free precession</i>
SV	Schlagvolumen
SVi	Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VENC	<i>velocity encoding</i>
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VE/VCO ₂	expiratorischer CO ₂ -Quotient
VO ₂ max.	maximale Sauerstoffaufnahme

1. Einleitung

1.1 Fallot'sche Tetralogie

Die Fallot'sche Tetralogie ist ein angeborener Herzfehler und das häufigste zyanotische Herzvitium. Er besteht aus vier einzelnen Defekten: einem Ventrikelseptumdefekt (VSD), einer überreitenden Aorta, einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Subpulmonalstenose und/oder Pulmonalklappenstenose) und einer rechtsventrikulären Hypertrophie. Die erste Operation (OP) erfolgt meist im ersten Lebensjahr, in seltenen Fällen auch später.

Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sind für die Patienten von großer Bedeutung, da es im Verlauf meist zu kardialen Veränderungen kommt: Die transanuläre Patchplastik der Pulmonalklappe (PK) bzw. des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der Pulmonalarterie führt häufig zu einer Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) oder -stenose (PS) (Joynt et al. 2016).

Sowohl eine PS als auch eine PI sollten spätestens bei Auftreten von Symptomen im späteren Lebensalter operativ oder interventionell behandelt werden.

1.1.1 Epidemiologie

Die Fallot'sche Tetralogie macht etwa 6 % aller angeborenen Herzfehler aus und ist das häufigste zyanotische Herzvitium und der dritthäufigste angeborene Herzfehler (Said et al. 2016). Etwa drei von 10.000 Lebendgeburten sind betroffen (Bailliard und Anderson 2009).

1.1.2 Historischer Hintergrund

Erstmals beschrieben wurde die Fallot'sche Tetralogie im Jahr 1671 vom dänischen Anatom Niels Stensen. Auch andere Forscher wie Sandifort und Hunter waren unter den ersten Entdeckern des Herzfehlers. Im Jahr 1888 publizierte Etienne-Luis Arthur Fallot mehrere Beiträge zu einem Thema, das er damals „maladie bleu“ nannte (Fallot 1888). Maude Abbott prägte dann 1924 erstmals den Begriff „Fallot'sche Tetralogie“ (van Praagh 2009).

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der Fallot'schen Tetralogie ist multifaktoriell, assoziierte Erkrankungen beinhalten einen unbehandelten Schwangerschaftsdiabetes, die Phenylketonurie und die

Einnahme von Retinsäure. Vermehrt tritt der Herzfehler auch bei Chromosomenanomalien wie Trisomien auf. Eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 22 wird häufig beschrieben (Bailliard und Anderson 2009; Schicci et al. 2015). Mehrere Gene, wie beispielsweise GATA4, NKX2.5 und JAG1, werden mit der Fallot'schen Tetralogie in Verbindung gebracht; diese haben variierende Penetranz. So konnten beispielsweise asymptotische Träger dieser Gene bei den Eltern und Verwandten ersten Grades von betroffenen Patienten entdeckt werden (Morgenthau und Frishman 2018).

1.1.4 Hämodynamik und Pathologie

Die Hämodynamik von Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie unterscheidet sich vor allem durch den VSD und die PS von gesunden Personen. Durch den Septumdefekt entsteht ein Shunt von der rechten in die linke Herzhauptkammer. Dadurch wird desoxygeniertes Blut mit dem oxygenierten Blut aus der Lunge vermischt und es entsteht die systemische Zyanose. Der Grad der Zyanose wird vor allem durch den Grad der PS bestimmt. Je enger die Stenose ist, desto mehr Blut fließt in den linken Ventrikel (LV). Eine momentane Verbesserung der Oxygenierung konnten Patienten vor der heutigen Therapiemöglichkeit durch eine Druckerhöhung im linken Ventrikel (LV) erzielen, die sie durch die typische „Hocker-Stellung“ mit Nachlaststeigerung für den LV erreichten. Durch die Drucksteigerung im LV fließt weniger Blut von der rechten in die linke Herzkammer und damit mehr Blut in die Lunge, wodurch eine bessere Oxygenierung erreicht wird (Duro et al. 2010; Kerkhof et al. 2017).

Die Hypertrophie des rechten Ventrikels (RV) kommt durch die Mehrarbeit zustande, die dieser aufgrund der Obstruktion des RV-Ausflusstraktes leisten muss. Durch das Muskelwachstum kommt es zur für den Herzfehler typischen Achsenverschiebung und zu einem Rechtsschenkelblock im Elektrokardiogramm (EKG). Eine Komplikation kann der plötzliche Herztod durch eine Herzrhythmusstörung sein (Bailliard und Andersen 2009).

1.1.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik der Fallot'schen Tetralogie gestaltet sich variabel, da sie von der individuell vorliegenden anatomischen Struktur abhängig ist. Die Anomalie fällt oft erst nach der Geburt oder in früher Kindheit auf. Neugeborene weisen meist eine milde bis moderate Zyanose ohne Atemnot auf. Die Zyanose kann beispielsweise auch erst mit Beginn des Laufens auftreten (Bailliard und Andersen 2009).

Auskultatorisch werden oft ein Systolikum und ein gespaltener zweiter Herzton beschrieben, der durch den verspäteten Aortenklappenschluss entsteht. Oft ist der Pulmonalklappenschluss nicht zu hören. Im EKG sind typischerweise eine Achsenverschiebung nach rechts, hohe R-Wellen in den rechts-präkordialen Ableitungen und hohe S-Wellen in den lateralen Ableitungen zu finden. Ein Rechtsschenkelblock ist charakteristisch für die Fallot'sche Tetralogie. Das Röntgenbild des Thorax weist oft eine Stiefelform der Herzsilhouette auf, die von einer kranialen Verschiebung des RV durch die RV-Hypertrophie und eine Verschmälerung des pulmonalen Ausflustrakts durch eine Hypoplasie herrührt (Taussig 1947; Bailliard und Andersen 2009).

Die Diagnose wird meistens durch eine Echokardiographie gestellt. Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt vor allem in der Nachsorge eine zunehmend bedeutende Rolle für die Patienten (Bailliard und Andersen 2009).

1.1.6 Therapie

Bei Neugeborenen mit ausgeprägter Fallot'scher Tetralogie und Abhängigkeit der Lungenperfusion vom Ductus Botalli werden bis zur operativen Intervention Prostaglandine verabreicht, um den Ductus Botalli offen zu halten (Bailliard und Andersen 2009).

Die erste OP erfolgt meist im ersten Lebensjahr, in seltenen Fällen auch später. Der Eingriff besteht darin, den VSD durch einen Patch zu verschließen und durch eine Ausflussbahnrekonstruktion durch Infundibuluminzision bzw. -resektion und Erweiterungsplastik der Pulmonalarterie den Blutfluss zu den Lungen zu gewährleisten. Dies kann klappenerhaltend erfolgen, wenn das Klappenlumen nicht stenosiert ist, oder die Klappe wird „aufgebrochen“ (Kommissurotomie, Klappenrekonstruktion), wenn eine Stenose vorhanden ist. Falls nötig, wird ein Patch subvalvulär oder transvalvulär eingesetzt (Lillehei et al. 1955).

Wenn eine korrigierende OP beispielsweise bei mangelndem Operationsgewicht nicht möglich ist, kann auch eine palliative OP erfolgen. Ein Shunt zwischen der Arteria subclavia und der linken Arteria pulmonalis (Blalock-Taussig-Anastomose) erhöht dabei den pulmonalen Blutfluss und damit die Sauerstoffversorgung (Said et al. 2016). Andere Shuntverfahren, wie die Waterston-Cooley-Anastomose und die Potts-Smith-Anastomose, funktionieren auf ähnliche Art und Weise, werden aber bei der einfachen Fallot'schen

Tetralogie selten verwendet. Auch eine interventionelle Ballonvalvuloplastie durch eine geschlossene Erweiterung der rechten Ausflussbahn mittels Herzkatheter ist eine palliative Option.

Im Verlauf kommt es bei den Patienten im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter häufig zu einer PS oder PI, die eine Re-OP oder Intervention erfordern (Kerkhof et al. 2017). Diese kann aus einem operativen Pulmonalklappenersatz (PKE) oder einer katheter-interventionellen perkutanen Pulmonalklappenintervention (PPVI) mittels klappentragendem Stent bestehen oder klappenerhaltend erfolgen.

1.1.7 Prognose

Unbehandelt beträgt die Mortalität im ersten Lebensjahr 33 %, in den ersten drei Lebensjahren 50 % (Piazza et al. 2012). Korrigiert kann derzeit je nach residuellem Vitium von einem Überleben bis ins hohe Erwachsenenalter ausgegangen werden (Morgenthau und Frishman 2018).

Je mehr sich die operative Korrektur verbessert und je höher die Lebenserwartung der Patienten wird, desto mehr treten Langzeitprobleme in den Vordergrund, wie beispielsweise die PI, die PS, die Rechtsherzinsuffizienz und ventrikuläre Arrhythmien (Bailliard und Anderson 2009; Joynt et al. 2016). Darum sind die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen von großer Bedeutung.

Die Echokardiographie ist dabei nach wie vor die günstigste, schnellste, nicht-invasive Herangehensweise zur Beurteilung des RV und der Pulmonalstrombahn (Schicci et al. 2015).

1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

1.2.1 Konventionelle Magnetresonanztomographie

Bis vor einigen Jahren waren angeborene Herzfehler in der Bildgebung die Domäne von Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung. In den letzten zehn Jahren hat die Rolle der MRT jedoch stark zugenommen, v. a. in der Beurteilung der individuellen pathophysiologischen Veränderungen in morphologischen und funktionellen Aspekten. Im Vergleich dazu ist die Echokardiographie ebenfalls nicht-invasiv und ermöglicht eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung. Eine deutliche Limitation der Untersuchung besteht in dem oftmals schlechten Schallfenster, gerade mit zunehmendem Alter und größeren

Körpermaßen. Alternativ kann eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Diese ist invasiv, mit Röntgendurchleuchtung verbunden und die Ergebnisse können je nach Lage des Katheters und Gabe von Kontrastmittel variabel ausfallen (Steinmetz et al. 2012).

Das MRT ist für die objektive Quantifizierung des Blutflusses durch Klappen und der Volumina der Herzkammern und Gefäße derzeit der Goldstandard (Kerkhof et al. 2017; La Gerche et al. 2013). Sie basiert auf der physikalischen Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl, die einen Eigendrehimpuls haben und somit ein Magnetfeld induzieren. Dieser Kernspin ist normalerweise ungeordnet, kann jedoch durch ein starkes elektromagnetisches Feld in eine bestimmte Richtung gelenkt werden. Durch ein weiteres Radiosequenzsignal können die ausgerichteten Protonen um einen variierbaren Winkel (Flipwinkel) gekippt werden; diese Auslenkung ist von einer weiteren Sonde messbar. Die Zeit zwischen dem Signal und der Messung wird Echozeit (TE) genannt, das Zeitintervall zwischen zwei Impulsen ist die Repetitionszeit (TR) (Lackner et al. 1987). Die T1- und T2-Zeit beschreiben die Phase, in der die Protonen ihre Energie wieder verlieren und in ihre Ausgangsposition zurückkehren. Sie bilden die Grundlage der MRT-Bildgebung und geben Informationen über die Gewebeeigenschaften.

Die *steady-state free precession* (SSFP) bezeichnet eine Sequenz, die als Standard für die Erschließung der kardialen Morphologie gilt. Sie arbeitet mit einem Flipwinkel von $\alpha < 90$ Grad, ist T1/T2 gewichtet und weist daher einen hohen Kontrast zwischen der Herzwand und dem Blut auf. In der SSFP-Sequenz ist es möglich, durch EKG-Trigger Bilder von mehreren (10–15) Herzzyklen zu einer synthetischen Filmschleife zusammensetzen. Hierfür werden in der Regel expiratorische Atemanhaltphasen des Patienten von fünf bis 15 Sekunden benötigt, um die Bewegung des Thorax zu minimieren (Sommer et al. 2012).

Die Phasenkontrast-Flussmessung ist der Goldstandard für die Quantifizierung von Flussvolumina in der kardialen MRT. Sie berechnet Phasen-Shifts und stellt sie als verschiedene Grauabstufungen dar. Schwarz bedeutet in der Sequenz eine maximale Flussrate in Richtung des Untersuchers, während Weiß die maximale Flussgeschwindigkeit in die entgegengesetzte Richtung signalisiert (Schicci et al. 2015; Sommer et al. 2012). Für eine erfolgreiche Berechnung ist eine Anpassung der erwarteten Phasenkontrast-

geschwindigkeiten nötig, das sog. *velocity encoding* (VENC). Dies orientiert sich an den maximalen Flussgeschwindigkeiten aus einer vorangegangenen Dopplerechokardiographie oder einer MRT-Testmessung. Mittels Phasenkontrast-Flussmessung können beispielsweise das pulmonale Herzzeitvolumen (Qp), der Vorwärtsfluss, Rückwärtsfluss, die Regurgitationsfraktion (RF) und die Maximalgeschwindigkeit über der PK (PV max.) ermittelt werden.

1.2.2 Real-Time- und Belastungs-Magnetresonanztomographie

Die Real-Time-MRT ist eine Messmethode, bei der während eines Herzzyklus mehrere aufeinanderfolgende Bilder gemacht werden. Die Real-Time-MRT gibt daher das Geschehen mit einer zeitlichen Auflösung von bis zu 35 ms, also in Echtzeit, wieder. Es ist kein EKG-Trigger nötig, da die Bilder nicht wie bei der konventionellen Cine-SSFP-Sequenz im Nachhinein in Abhängigkeit vom EKG zusammengesetzt werden müssen, sondern kontinuierlich aufgenommen werden. Zudem ist keine Apnoe notwendig, da die Thoraxbewegung, die in der konventionellen SSFP-MRT zu Unschärfe durch unterschiedliche Herzpositionen führen würde, die Bildqualität nicht mindert. Der NLINV-Algorithmus (NLINV = *non-linear inverse problem*) bietet eine schnelle und effiziente Bildrekonstruktion bei extremer Unterabtastung und radialer Ortskodierung und damit eine gute Bildqualität bei gleichzeitig hoher zeitlicher Auflösung (Uecker et al. 2010). Dies ermöglicht unter anderem die Bildgebung bei Arrhythmie, bei kranken Patienten, die nicht zur Apnoe fähig sind, und bei Tachykardien. Die klinische Information, die dabei gewonnen wird, umfasst die gleichen Parameter wie die konventionelle Cine-SSFP-Sequenz, also Masse, Volumen der Endsystole (ES) und Enddiastole (ED), Schlagvolumen (SV), Ejektionsfraktion (EF) und Herzzeitvolumen (HZV). Eine Flussmessung, die Information über Flussgeschwindigkeiten und Flussvolumina über den Herzklappen gibt, kann ebenso durchgeführt werden (Zhang et al. 2014).

La Gerche et al. (2013) verglichen in einer Belastungs-MRT-Studie die herkömmliche EKG-getriggerte Methode mit der neueren Real-Time-Sequenz. Mit der herkömmlichen Methode konnten sie die Ergebnisse für mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten nicht auswerten, da die Bildqualität nicht ausreichend war. Sie beschrieben diese Methode demnach als ungeeignet für eine Belastungsuntersuchung. Die Real-Time-Sequenz dagegen zeigte verlässlichere Ergebnisse (La Gerche et al. 2013).

Eine MRT-Untersuchung bei Belastung kann Informationen und Daten liefern, die in Ruhe nicht zu messen sind, zum Beispiel wie sich die kardiale Funktion unter Belastung verändert. Derzeit werden in der klinischen Routine zwei Methoden der Belastung eingesetzt: einerseits die pharmakologische Auslösung von Stress und andererseits die tatsächliche körperliche Belastung. Diese beiden Methoden unterscheiden sich erheblich in der Auswirkung auf die kardiale Funktion. Die physiologische körperliche Belastung ist die realistischere der beiden Methoden, da Muskelbewegung, vermehrte Atmung und vermehrter Lungenblutfluss neben der reinen kardialen Pumpfunktion mit berücksichtigt werden (Lurz et al. 2009). Die Real-Time-MRT stellt erstmalig eine effektive Methode für eine genaue Messung von kardialer Pumpfunktion und pulmonalem Blutfluss während einer körperlichen Belastung dar.

1.2.3 Magnetresonanztomographie bei der Fallot'schen Tetralogie

Die kardiale MRT ist bei Patienten mit einer korrigierten Fallot'schen Tetralogie, insbesondere im Jugend- und Erwachsenenalter von großer Relevanz, weil sie besonders gut geeignet ist, die RV-Funktion zu quantifizieren (Gursu et al. 2015). Die kardiale MRT mit Phasenkontrast-Flussmessung stellt momentan den Goldstandard in der Quantifizierung der PI dar und trägt zu Bestimmung des geeigneten Zeitpunktes für einen PKE bei (Schicci et al. 2015). Aufgrund von PS und PI, möglicher RV-Dilatation und daraus resultierender Belastungseinschränkung sowie des Risikos von Arrhythmien ist die kardiale MRT bei Fallot-Patienten nach Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) regelmäßig empfohlen. Bei zunehmender RV-Vergrößerung und bedeutsamer Insuffizienz der PK sollte eine kardiale MRT-Untersuchung jährlich durchgeführt werden (DGPK 2011).

1.3 Spiroergometrie

Belastungsuntersuchungen wie die Spiroergometrie stellen eine essenzielle kardiologisch-diagnostische Untersuchung zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten dar. Dabei kann durch die Messung der Atemgase während einer zunehmenden körperlichen Belastung eine qualitative und quantitative Aussage über das Herzkreislaufsystem gemacht werden. Zusätzlich werden die Reaktionen von Herz, Kreislauf, Lunge und Metabolismus auf die körperliche Aktivität gemessen und dokumentiert. Zu den Parametern, die eine Aussage über die Belastbarkeit des Patienten

ermöglichen, gehören die Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max.}$, in $\text{ml/kg} \times \text{m}^2$ Körperoberfläche), die Leistung in Watt oder Watt/kg Körpergewicht und der expiratorische CO_2 -Quotient VE/VCO_2 bei maximaler Belastung und an aerober Schwelle.

Auch bei der Evaluation einer residuellen PS oder PI bei Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie spielt die Spiroergometrie eine bedeutende Rolle. Der objektive Befund der körperlichen Belastbarkeit des Patienten trägt zur Indikationsstellung für eine weitere Therapie z. B. PKE oder PPVI bei. Außerdem werden bei der Spiroergometrie Informationen über evtl. auftretende Herzrhythmusstörungen gewonnen, die ggf. in Ruhe noch nicht auftreten (Trappe 2000; Hwang et al. 2016; Dluzniewska et al. 2018).

1.4 Studienziel

Die Fallot'sche Tetralogie ist eine komplexe Krankheit, bei der eine Risikostratifizierung der Patienten hinsichtlich der Notwendigkeit eines operativen oder interventionellen PKE aktuell mithilfe der o. g. Methoden erfolgt. Diese beinhalten die Echokardiographie, das EKG, die Spiroergometrie, ggf. eine Herzkatheteruntersuchung und eine kardiale MRT in Ruhe (Yang et al. 2017).

Die Darstellung und objektive Einschätzung der kardialen Arbeit unter Belastung war bisher nur eingeschränkt möglich, da alle bildgebenden Untersuchungen in Ruhe stattfinden bzw. eine Echokardiographie während einer standardisierten Spiroergometrie keine Quantifizierung der RV-Funktion erlaubt. Somit fehlen zur Einschätzung der kardialen Leistungsfähigkeit des Fallot-Patienten derzeit Informationen über die tatsächliche kardiale Pumpfunktion und den Blutfluss in den herznahen großen Gefäßen unter Belastung. Die Veränderung und die Reserve der kardialen Funktion unter Belastung stellen jedoch wesentliche Faktoren in der Risikostratifizierung dieser Patienten hinsichtlich eines Klappenersatzes oder einer medikamentösen Therapie dar. So ist beispielsweise bisher nicht bekannt, wie sich bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie eine PS oder eine PI unter hoher körperlicher Belastung auswirken.

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es daher, mittels der neuartigen Echtzeit-MRT-Untersuchung unter körperlicher Belastung auf dem MR-tauglichen Ergometer folgende drei Fragen zu beantworten:

Gibt es einen Unterschied in der körperlichen Belastbarkeit zwischen Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie und gesunden Probanden? Bestehen bei körperlicher Belastung Unterschiede in der mittels MRT messbaren Adaptation der kardialen Funktion (Fluss- und Volumetriemessung im Real-Time-Belastungs-MRT) bei Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu gesunden Probanden? Besteht ein Zusammenhang zwischen einer beobachteten Veränderung der kardialen Funktion im Belastungs-MRT mit den Ergebnissen der konventionellen Spiroergometrie und ermöglicht dies eine Stratifizierung der Fallot-Patienten in kardial kränkere und gesündere Individuen?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

An der Studie nahmen 33 Patienten und 35 gesunde Probanden im Alter zwischen acht und 50 Jahren teil. Dabei wurde jedem Patienten ein Proband im gleichen Alter zugeordnet. Es handelt sich um eine klinische, prospektive Studie, in der die Studienteilnehmer über den Zeitraum von 18 Monaten (Januar 2015 bis Juli 2016) in der Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin sowie im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen untersucht wurden. Die Studie entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) genehmigt. Jeder Patient und Proband wurde mündlich und über einen Aufklärungsbogen über das Studiendesign und das Vorgehen informiert und unterschrieb eine Einwilligungserklärung. Für Kinder erfolgte die Aufklärung auf eine für Kinder verständliche Weise und die Einwilligung sowohl über das Kind als auch die Eltern.

2.2 Untersuchungen

Alle Untersuchungen eines Patienten oder Probanden fanden innerhalb eines Tages statt. Dazu gehörten eine Anamnese und körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme, ein 12-Kanal-EKG, eine Spiroergometrie, eine Echokardiographie und eine kardiale MRT-Untersuchung.

Die Spiroergometrie erfolgte in Ruhe mit einem ZAN® 600 Fahrrad-Spiroergometer mit VIP™(Variable Impedance Pneumotachograph)-Fluss-Sensor und einem Rampen-Protokoll. Zuerst wurden die Patienten und Probanden auf das Ergometer und die Spirometer-Maske angepasst. Nach einer Aufwärmphase von fünf Minuten bei 20 Watt wurde die Belastung jede Minute um weitere 20 Watt gesteigert. Während der gesamten Belastungsuntersuchung erfolgte eine Überwachung der Teilnehmer mittels Blutdruckmessung und EKG. Bei der maximalen Belastungsstufe und an der Schwelle, an der die aerobe in die anaerobe Phase übergeht, wurden Sauerstoffaufnahme (VO_2), CO_2 -Atemäquivalent (VE/VC_{O_2}), die Wattleistung und die jeweils prozentualen Werte für die erwartete Leistung des entsprechenden Alterskollektivs gemessen und dokumentiert.

Die maximale Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_2 \text{ max.}$ gibt die aerobe Leistungsfähigkeit in Litern pro Minute wieder. Dies ist die Menge an Sauerstoff, die vom inhalieren Gas pro Zeiteinheit extrahiert wird. Das ventilatorische Äquivalent für Kohlendioxid $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ errechnet sich aus dem Quotienten von Atemminutenvolumen und Kohlendioxidabgabe.

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.3.1 Prozedere der Untersuchung

Die kardiale MRT-Untersuchung fand an allen Patienten sowie Probanden gemäß den klinikinternen Standards nach „Fallot-Programm“ auf einem 3-Tesla-MRT-Scanner (Modell „Skyra“, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) statt. Alle Studienteilnehmer wurden nach u. g. Protokoll untersucht. Kontrastmittel bekamen nur die Patienten mit einer Fallot’schen Tetralogie. Eine Sedierung erfolgte nicht.

Zu Beginn wurde die Position des Liegeergometers auf dem MRT-Untersuchungstisch an die Größe des zu Untersuchenden angepasst, um nach den Ruhemessungen eine Repositionierung des Patienten/Probanden zu vermeiden. Alle Teilnehmer wurden dann mit EKG, Blutdruckmanschette und einem Pulsoxymeter verbunden und entspannt gelagert.

Nach den Ruhemessungen wurden die Füße der Studienteilnehmer an den Pedalen des Fahrradergometers fixiert (siehe Abbildung 1) und die Untersuchung mit einer initialen Last von 15 Watt durchgeführt. Nach jeder Minute fand eine Erhöhung der Last um fünf Watt statt und nach sieben Minuten (bei 50 Watt) die erste Real-Time-Messung bei Belastung. Weitere Messungen erfolgten nach Erhöhung der Last um fünf Watt pro Minute bei jeweils 70, 90 und 100 Watt, sofern der Patient/Proband diese Laststufe erreichte.



Abbildung 1: Versuchsleiter am Real-Time-MRT-Scanner mit einem Probanden im Fahrradergometer. Von links nach rechts im Bild: 1 MRT-taugliches Fahrradergometer, 2 Fixierung der Füße des Probanden, 3 Haltegriffe, 4 Puls- und EKG-Monitoring, 5 Körperspule, 6 Headset mit Mikrofon, 7 Real-Time-MRT-Scanner Siemens Skyra 3T.

Dabei wurden mehrere Herzzyklen pro Blick bzw. Schicht während der Messdauer von 150 Sekunden erfasst. Die Messsequenzen dauerten insgesamt etwa vier Minuten auf der jeweiligen Wattstufe.

Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine Überwachung der Teilnehmer mittels EKG, Videokamera und Sprachübertragung. Vor der Belastung sowie bei jeder Messstufe wurden Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Puls erhoben und dokumentiert.

Zum Abbruch der Untersuchung kam es, wenn ein Teilnehmer dies wünschte, erschöpft war, die maximale Belastungsstufe von 120 Watt erreicht wurde oder die Überwachungsparameter es indizierten. Als Abbruchkriterien galten Angina-pectoris-Beschwerden, ST-Strecken-Veränderungen, Leitungsstörungen, polymorphe Extrasystolen, hypertensive Fehlregulationen und schwere Dyspnoe. Als Kriterium, um einen Patienten bzw. Probanden in die Auswertung einzuschließen, wurde das Erreichen von mindestens 50 Watt vorausgesetzt.

2.3.2 Sequenzen und Schnittbilder

Die Untersuchung begann mit Real-Time-Ruhemessungen des Kurzachsenstapels beider Ventrikel. Danach erfolgten Standard-Phasenkontrast-Flussmessungen des Truncus pulmonalis knapp distal der PK.

Nach der Ruhemessung erfolgten bei den oben genannten Wattstufen in Real-Time-Technik jeweils wieder Kurzachsenstapel beider Ventrikel und Phasenkontrast-Flussmessungen über der PK. Der VENC in der Flussmessung wurde durch die zuvor durchgeführte Doppler-Echokardiographie anhand der maximalen Flussgeschwindigkeit bestimmt. Um eine belastungsbedingte Zunahme der Flussgeschwindigkeit zu berücksichtigen, wurde der Ruhe-VENC + 70 eingestellt.

Für den Kurzachsenstapel fanden folgende Real-Time-Parameter Verwendung: eine TR von 2,56 ms, eine TE von 1,26 ms, eine Schichtdicke von 6,0 mm, ein Flipwinkel von 27 Grad, eine Auflösung von $1,6 \times 1,6 \times 6,0$ mm und ein Beschleunigungsfaktor von zwei. Die Flussmessung des Truncus pulmonalis wurde mit einer TR von 2,86, einer TE von 2,04, einem Flipwinkel von zehn Grad und einer Auflösung von $1,5 \times 1,5 \times 6,0$ mm durchgeführt.

2.4 Auswertung der Volumetrie und Flussmessung

Die Segmentierung der Real-Time-Cine-Sequenzen des Kurzachsenstapels und der Real-Time-Phasenkontrast-Flussmessungen erfolgte mittels der Software CVI42 (Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) und WebCaipi (Fraunhofer Mevis, Bremen, Deutschland).

2.4.1 Flussmessungen mittels WebCaipi

Die Patientendaten wurden von Ixserve auf ein externes Speichermedium geladen und dann auf WebCaipi importiert. Das Programm, entwickelt von Fraunhofer Mevis (Bremen), misst Phasenkontrast-Real-Time-MRT-Daten aus, indem in allen Bildern eines bestimmten Messintervalls manuell der Truncus pulmonalis umrandet wird. Es können Flussgeschwindigkeit, -richtung und -volumina bestimmt werden.

Wegen der fehlenden EKG-Triggerung bei Real-Time-MRT-Aufnahmen begannen die Messungen des Flusses über der PK zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus. Daher wurden nur die Flüsse ausgewertet, die im festgelegten Messintervall von drei Sekunden

ein vollständiges systolisches und diastolisches Signal enthielten. Das Messintervall wurde auf drei Sekunden festgelegt, da eine längere Messdauer aufgrund der Datenmenge bei Real-Time-Messungen die Kapazitäten des Programms überlastet hätte. Hieraus wurden, gemittelt über alle vollständig vorhandenen Messungen im Dreisekundenintervall, das pulmonale HZV, die maximale Flussgeschwindigkeit, der Vorwärts- und Rückwärtsfluss und die Regurgitationsfraktion (RF) in Prozent berechnet.

2.4.2 Volumetrie mittels Circle 42

Um die Real-Time-Kurzachsenschnitte des Herzens volumetrisch auszuwerten, fand Circle 42 (CVI, Calgary, Kanada) Anwendung. Die entsprechenden DICOM-Daten wurden aus dem radiologischen Bildarchivierungssystem PACS des Klinikums per Netzwerk in das Programm übertragen. Auch hier begannen wegen der fehlenden EKG-Triggerung bei Real-Time-MRT-Aufnahmen die Messungen der Kurzachsenstapel zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus, teilweise in der Systole, teilweise in der Diastole. Daher bedurfte es auch zuerst einer Sortierung der aufgenommenen Herzzyklen der jeweiligen Schicht im Achsenstapel nach vollständigen Zyklen. Pro Schicht wurde aus mehreren Herzzyklen ein einzelner Zyklus in maximaler Expirationsposition (= tiefster Zwerchfellstand) extrahiert, aus diesem die ED und die ES beider Ventrikel bestimmt und jeweils manuell segmentiert. Circle 42 berechnete aus der Segmentierung aller einzelnen Schichten schließlich automatisch das enddiastolische und das endsystolische Volumen (EDV, ESV), das SV, die EF und das volumetrische HZV.

2.5 Statistik

Für die Statistik der Arbeit wurden Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und Statistica (Stat Soft, North Melbourne, Australien) benutzt. Die Werte werden als Mittelwerte plus minus Standardabweichung präsentiert.

Die Berechnung der angegebenen p-Werte erfolgte bei Normalverteilung mit einem Student t-Test, ansonsten mit einem Man-Whitney-U-Test. Als statistisch signifikant galt $p < 0,05$. Mithilfe dieser Verfahren wurden Unterschiede zwischen Fallot-Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich der Variablen von Spiroergometrie oder MRT bei verschiedenen Wattstufen getestet. Zudem wurde auf Unterschiede der Real-Time-MRT-Parameter zwischen verschiedenen Belastungsstufen während der Steigerung der Belastung im MRT-Scanner untersucht.

Der Spearman-Rank-Order-Correlation-Test diente dazu, die Daten auf Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Spiroergometrie (maximale Sauerstoffaufnahme, maximale Wattleistung und Atemäquivalent für CO₂) und den Ergebnissen der MRT-Untersuchung (Flussmessung, Volumetrie) zu überprüfen.

Die Reproduzierbarkeit der MRT-Auswertung wurde getestet, indem für die Interobserver-Variabilität sechs zufällig ausgewählte Patienten und sechs Probanden von einem weiteren Untersucher (LW) in CVI und WebCaipi/Cafur ausgewertet wurden. Um die Intraobserver-Variabilität zu erfassen, wurden abermals sechs zufällig ausgewählte Patienten und sechs Probanden vom ersten Untersucher (TS) in den gleichen Programmen ausgewertet. Dies erfolgte innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Auswertung. Im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung der Reproduzierbarkeit innerhalb von zwei weiteren Wochen. Die Reproduzierbarkeit der Daten wurde mit dem Intraclass Correlation Coefficient (ICC) überprüft. Zusätzlich kam der Coefficient of Variation (CV) zum Einsatz, um das relative Streuungsmaß der Auswertungen zu berechnen und anzugeben.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten zu Patienten und Probanden

Insgesamt wurden für den Fall eines Datenverlustes oder Studienabbruch eines Probanden in das Probandenkollektiv zwei Personen mehr aufgenommen als in das Patientenkollektiv. Die beiden zusätzlichen Probanden wurden ebenfalls in die Studie eingebunden. Alle teilnehmenden Patienten wiesen eine Fallot'sche Tetralogie auf, die in den ersten Lebensjahren korrigiert wurde. Von ihnen wurden 24 Personen mit einer transanulären Ausflussbahnplastik operiert, sieben ohne transanuläre Ausflussbahnplastik und zwei von ihnen mit einer Ballondilatation behandelt. Im Verlauf bekamen zehn der Patienten einen Homograft-PKE, ein Patient wurde mit einem Conduit-PKE behandelt. In Tabelle 1 werden einige allgemeine Daten der Patienten und der Probanden aufgezeigt und miteinander verglichen.

Tabelle 1: Biometrisch-deskriptive Daten zu Patienten und Probanden

	Probanden	Fallot-Patienten	
	Mittelwert ± Stabw.	Mittelwert ± Stabw.	p
Alter [Jahre]	34,39 ± 11,89	35,63 ± 11,33	0,56
Größe [cm]	175,62 ± 10,37	170,99 ± 10,37	0,06
Gewicht [kg]	77,71 ± 23,37	72,75 ± 12,89	0,43
BSA [m ²]	1,93 ± 0,30	1,85 ± 0,20	0,33
BNP erhöht		15 % (5/33)	
männlich	17	16	
weiblich	18	17	

cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; BSA: Körperoberfläche in Quadratmetern; m²: Quadratmeter; BNP: *brain natriuretic peptide*; Stabw: Standardabweichung

Von den 33 untersuchten Patienten hatten fünf eine isolierte PS, zwölf eine isolierte PI, neun eine Kombination aus PS und PI und sieben kein residuelles Klappenvitium (siehe Abbildung 2). Als PS galten Werte ab 1,5 m/s Flussgeschwindigkeit in der Doppler-Echokardiographie durch die PK, als PI eine RF von mindestens 5 % in der MRT-Phasenkontrast-Flussmessung. Alle Probanden waren bei ihrer Untersuchung anamnestisch gesund und wiesen keine gesundheitlichen Einschränkungen auf.

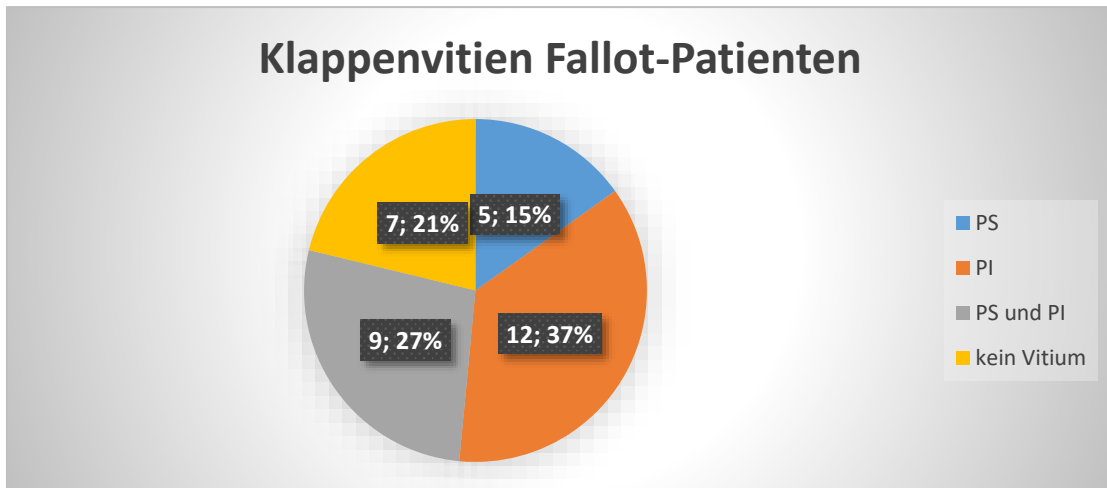


Abbildung 2: Numerischer und prozentualer Anteil der residuellen Klappenvitien bei den Fallot-Patienten. PS: Pulmonalstenose; PI: Pulmonalinsuffizienz

3.2 Spiroergometrie

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max in % vom Sollwert) war bei den Patienten sowohl an der aeroben Schwelle als auch bei Maximalbelastung signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden. Gleiches fand sich für die erreichte Wattleistung. Das ventilatorische Äquivalent für CO_2 (VE/VCO_2) war bei den Patienten an der aeroben Schwelle signifikant höher als bei den Probanden, bei Maximalbelastung war der Unterschied nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte der Spiroergometrie für Patienten und Probanden

		Probanden	Fallot-Patienten	
		Mittelwert \pm Stabw	Mittelwert \pm Stabw	p
Maximale Belastung	VO_2 max [% vom Sollwert]	101,43 \pm 18,37	73,91 \pm 11,40	< 0,002
	VE/VCO_2 [% vom Sollwert]	98,91 \pm 10,81	101,22 \pm 12,56	0,24
	Watt [% vom Sollwert]	120,29 \pm 22,44	90,85 \pm 16,53	< 0,002
an aerober Schwelle	VO_2 [% vom Sollwert]	84,11 \pm 17,19	63,57 \pm 15,80	< 0,002
	VE/VCO_2 [% vom Sollwert]	94,54 \pm 8,72	99,43 \pm 9,71	< 0,05
	Watt [% vom Sollwert]	95,34 \pm 21,31	71,87 \pm 17,68	< 0,002

VO_2 max: maximale Sauerstoffaufnahme; VE/VCO_2 : expiratorischer CO_2 -Quotient; Stabw: Standardabweichung

Die Untergruppenanalyse, unterteilt nach residuellem Pulmonalklappenvitium (in den Gruppen PS, PI, PS und PI, kein PK-Vitium), ergab zusammenfassend, dass alle

Untergruppen, verglichen mit den gesunden Probanden, eine geringere Leistung in Bezug auf VO_2 max. und maximale Wattleistung aufwiesen. Lediglich Patienten mit PI zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden ein signifikant höheres Atemäquivalent anhand eines höheren VE/VCO_2 (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte der Spiroergometrie für die Patienten-Untergruppen. Die p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit den gesunden Probanden.

		PS		PI		PS und PI		kein Klappenvitium	
		Mittelwert ± Stabw	p	Mittelwert ± Stabw	p	Mittelwert ± Stabw	p	Mittelwert ± Stabw	p
Maximale Belastung	VO_2 max [% vom Sollwert]	78,40 ± 10,38	< 0,05	70,36 ± 10,46	< 0,002	74,89 ± 12,75	< 0,002	75,00 ± 9,96	< 0,002
	VE/VCO_2 [% vom Sollwert]	106,00 ± 10,20	0,11	108,18 ± 8,65	< 0,05	94,89 ± 11,48	0,41	95,00 ± 13,29	0,42
	Watt [% vom Sollwert]	86,40 ± 15,44	< 0,05	91,83 ± 16,71	< 0,002	95,78 ± 17,16	< 0,05	86,00 ± 13,80	< 0,002
an aerober Schwelle	VO_2 [% vom Sollwert]	67,40 ± 9,16	< 0,05	63,18 ± 10,96	< 0,002	57,13 ± 21,37	< 0,05	69,67 ± 15,63	0,07
	VE/VCO_2 [% vom Sollwert]	100,80 ± 6,94	0,09	104,55 ± 7,19	< 0,002	95,88 ± 11,42	0,98	93,67 ± 7,95	0,96
	Watt [% vom Sollwert]	69,40 ± 13,68	< 0,05	75,08 ± 15,81	< 0,05	69,13 ± 23,90	< 0,05	71,17 ± 12,68	< 0,05

O_2 max: maximale Sauerstoffaufnahme; VE/VCO_2 : expiratorischer CO_2 -Quotient; PS: Pulmonalstenose; PI: Pulmonalinsuffizienz

3.3 Belastungs-Magnetresonanztomographie

In diesem Kapitel werden die Bildgebungsparameter aus dem Belastungs-MRT der beiden Kohorten bei steigender Belastung verglichen. Es wurde einerseits auf einen Unterschied zwischen Patienten und Probanden untersucht, andererseits die Veränderung der einzelnen Messwerte von einer Belastungsstufe zur nächsten innerhalb der jeweiligen Gruppe (Patienten oder Probanden) auf Signifikanz erfasst. Es fand eine Unterteilung der Belastung im MRT in leichte (50 Watt), mittlere (70 Watt) und schwere körperliche Anstrengung (90 Watt) statt.

3.3.1 Flussmessung

Der effektive pulmonalarterielle Fluss war bei jeder Belastungsstufe bei den gesunden Probanden signifikant höher als bei den Fallot-Patienten. Die Untersuchung ergab, dass der Fluss bei den Patienten nur bei leichter Belastung zunahm (0 auf 50 Watt), eine weitere signifikante Flussrekutierung erfolgte bei stärkerer Belastung jedoch nicht. Bei

den Probanden dagegen war bei jeder Belastungssteigerung ein stetiger, signifikanter Anstieg zu verfolgen (Abbildung 3 A).

Der effektive pulmonalarterielle Blutfluss setzt sich zusammen aus Vorwärtsfluss durch die PK minus den Rückwärtsfluss durch eine evtl. vorhandene PI. Daher erfolgte eine Aufschlüsselung in diese beiden Flusskomponenten:

Der Vorwärtsfluss war im Vergleich zwischen den Patienten und Probanden nicht unterschiedlich. Der Anstieg des Vorwärtsflusses von einer Belastungsstufe zur nächsten verlief bei den Probanden durchweg signifikant, bei den Fallot-Patienten war eine Zunahme nur bei leichter Belastung zu verzeichnen (Abbildung 3 B).

Der Rückwärtsfluss durch die PK stellte sich bei Fallot-Patienten auf allen Belastungsstufen signifikant höher dar als bei gesunden Probanden. Eine Zu- oder Abnahme des absoluten Regurgitationsvolumens war auch unter höherer Belastung nicht zu verzeichnen. Die RF als Maß des Anteils des Rückwärtsflusses am Vorwärtsfluss war bei den Fallot-Patienten jeweils höher als bei den gesunden Kontrollen. Der beobachtete leichte Rückgang der RF unter stärkerer Belastung erwies sich als statistisch nicht signifikant (Abbildung 3 C + D).

Die PV max. lag bei den Fallot-Patienten in jeder Wattstufe signifikant höher als bei den gesunden Probanden. Eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit war bei den Patienten im Gesamtverlauf bis zur maximalen Belastung zu messen. Die Probanden zeigten bei leichter und mittlerer Belastung einen signifikanten Anstieg der PV max. (Abbildung 3 E).

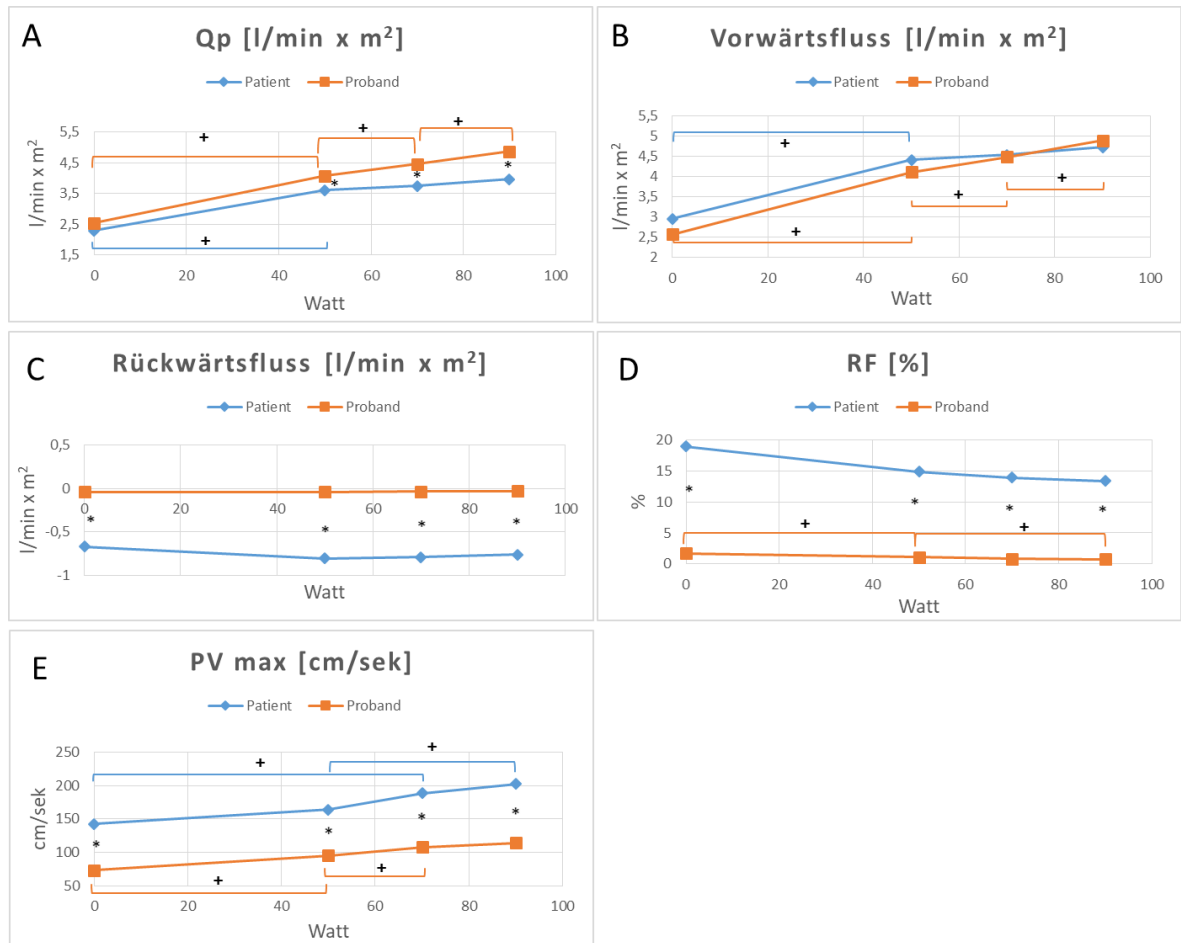


Abbildung 3: Flussmessung durch die PK für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT.

Die Grafik zeigt das pulmonale Herzzeitvolumen Qp (A), den Vorwärtsfluss (B), den Rückwärtsfluss (C), die RF in Prozent (D) und die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Klappe (E).

Die roten Linien und Klammern repräsentieren die Probanden, die blauen Linien und Klammern stehen für die Patienten.

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden

+ bezeichnet eine signifikante Veränderung zum Wert der vorhergehenden Belastungsstufe innerhalb einer Gruppe (jeweils $p < 0,05$)

Qp: pulmonales Herzzeitvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; PV max.: maximale Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe; PK: Pulmonalklappe; MRT: Magnetresonanztomographie

3.3.2 Volumetrie der Ventrikel-Kurzachsenstapel

Für den RV fanden sich folgende Unterschiede: Das RV-EDVi war bei den Patienten in jeder Wattstufe signifikant höher als bei den Probanden. Zwischen 0 und 90 Watt sank das EDVi der Probanden signifikant ab, während es bei den Patienten keine Veränderung im Verlauf gab (siehe Abbildung 4 A).

Das RV-ESVi zeigte sich bei den Probanden in jeder Wattstufe signifikant niedriger als bei den Patienten. Bei den Probanden war zwischen 0 und 90 Watt eine signifikante Abnahme zu erkennen, bei den Patienten war dagegen keine Veränderung zu sehen (siehe Abbildung 4 B).

Das RV-SVi lag bei den Patienten in jeder Wattstufe höher als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen zeigte sich unter zunehmender Belastung in der Belastungs-MRT-Untersuchung volumetrisch keine signifikante Veränderung des SVi (siehe Abbildung 4 C).

Für die RV-EF waren bei den gesunden Probanden für jede Belastungsstufe signifikant höhere Werte festzustellen als bei den Patienten. In der Gruppe der gesunden Probanden war bei leichter Belastung (0 bis 50 Watt) und im Gesamtverlauf ein signifikanter Anstieg der RV-EF zu verzeichnen. Bei den Fallot-Patienten fand sich keine signifikante Veränderung (siehe Abbildung 4 D).

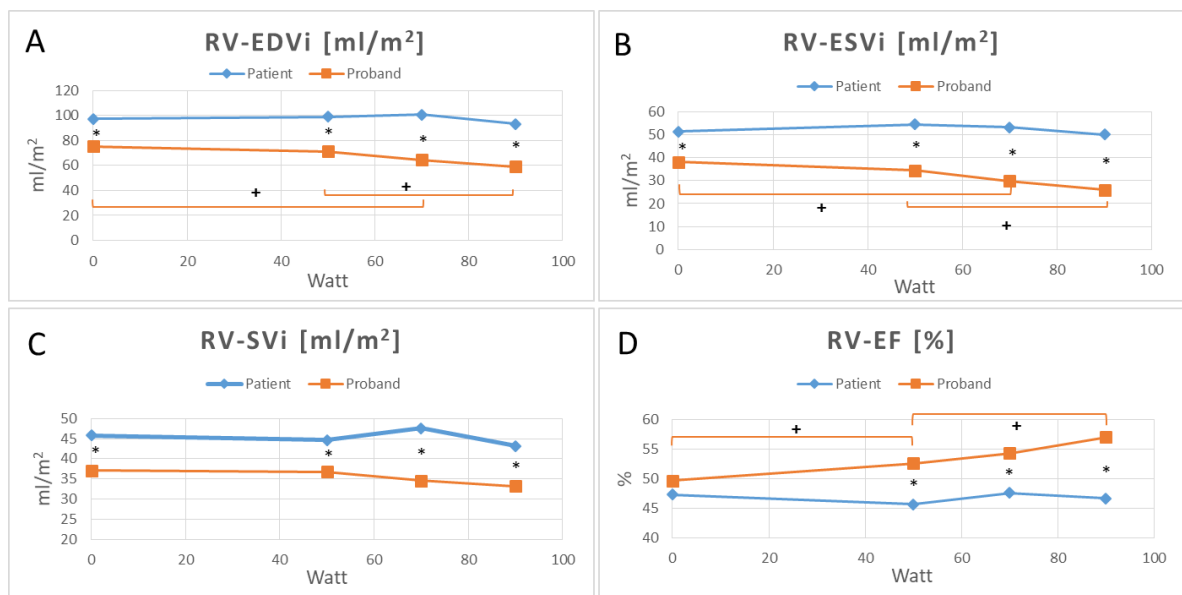


Abbildung 4: Funktion des RV für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT.

Die Grafik zeigt das RV-EDVi (A), das RV-ESVi (B), das RV-SVi (C) sowie die RV-EF (D).

Die roten Linien und Klammern repräsentieren die Probanden, die blauen Linien und Klammern stehen für die Patienten.

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden

+ bezeichnet eine signifikante Veränderung zum Wert der vorhergehenden Belastungsstufe innerhalb einer Gruppe (jeweils p < 0,05)

RV: rechter Ventrikel; EDVi: enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; ESVi: endsystolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; SVi: Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; EF: Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie

Für den LV zeigte sich Folgendes: Das LV-EDVi zeigte zwischen Patienten und Probanden bei den einzelnen Wattstufen statistisch keinen signifikanten Unterschied. Bei den gesunden Probanden nahm das LV-EDVi von 50 auf 90 Watt signifikant ab, bei den Fallot-Patienten war unter Belastung keine signifikante Veränderung festzustellen (siehe Abbildung 5 A).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der LV-ESVi Werte zwischen Patienten und Probanden im Verlauf der Belastung. Das LV-ESVi nahm jedoch bei den gesunden Probanden von 0 auf 90 Watt signifikant ab, bei den Patienten nicht (siehe Abbildung 5 B).

Das LV-SVi wies bei Gegenüberstellung der zwei Gruppen keine statistischen Unterschiede auf den einzelnen Belastungsstufen auf. Bei leichter Belastung (0 bis 50 Watt) zeigte sich jedoch ein signifikanter Anstieg des SVi bei den Probanden, während bei den Fallot-Patienten keine signifikante Veränderung zu messen war (siehe Abbildung 5 C).

Die LV-EF lag bei den gesunden Probanden in jeder Belastungsstufe signifikant höher als bei den Fallot-Patienten und stieg bei jeder Wattstufe stärker an. Beide Gruppen verzeichneten insgesamt einen signifikanten Anstieg im Gesamtverlauf (0 auf 90 Watt) und von 0 auf 70 Watt. Bei leichter Belastung (0 auf 50 Watt) fand sich nur bei den gesunden Probanden ein signifikanter Anstieg der LV-EF (siehe Abbildung 5 D).

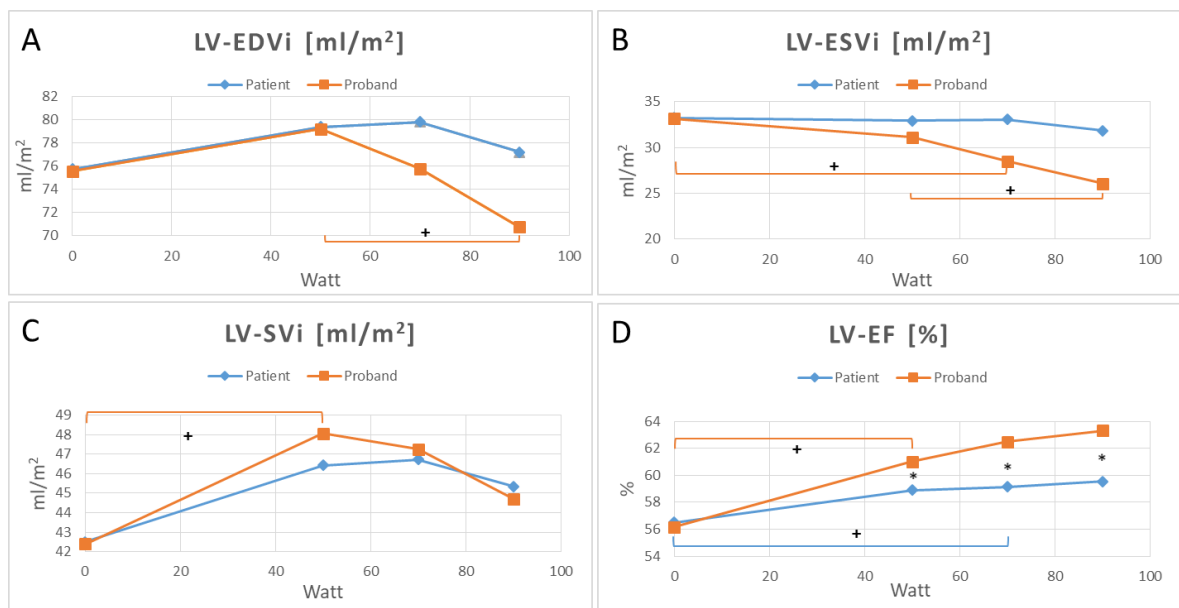


Abbildung 5: Funktion des LV für Patienten und Probanden bei Belastung im MRT.

Die Grafik zeigt das LV-EDVi (A), das LV-ESVi (B), das LV-SVi (C) sowie die LV-EF (D).

Die roten Linien und Klammern repräsentieren die Probanden, die blauen Linien und Klammern stehen für die Patienten.

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden

+ bezeichnet eine signifikante Veränderung zum Wert der vorhergehenden Belastungsstufe innerhalb einer Gruppe (jeweils $p < 0,05$)

LV: linker Ventrikel; EDVi: enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; ESVi: endsystolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; SVi: Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; EF: Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie

3.4 Untergruppenanalysen der Patienten

Im folgenden Kapitel werden die Untergruppen der Patientenkohorte differenziert dargestellt, um festzustellen, ob sich diese auch voneinander unterscheiden.

3.4.1 Vergleich der Patienten mit isolierter Pulmonalstenose mit den Patienten mit isolierter Pulmonalinsuffizienz

Das Qp zeigte keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen. Für die PI-Gruppe fand sich unter Belastung ein signifikanter Anstieg des Qp (siehe Abbildung 6 A).

Der Vorwärtsfluss war bei den Patienten mit einer PS stets niedriger, bei 50 und 70 Watt erwiesen sich die Unterschiede zwischen den Kohorten als signifikant (siehe Abbildung 6 B).

Für den Rückwärtsfluss zeigten sich bei den Patienten mit einer PI naheliegenderweise bei allen Stufen signifikant höhere Werte. Beide Kohorten veränderten sich in ihrem Verlauf nicht. Auch die RF war bei den Patienten mit isolierter PI stets signifikant höher. Eine Abnahme der RF bei körperlicher Belastung war zu erkennen, aber nicht signifikant (Abbildung 6 C + D).

Die Maximalgeschwindigkeit PV max. durch die PK lag bei den Patienten mit isolierter PS in jeder Stufe signifikant höher als bei den Patienten mit PI. Eine Zunahme von PV max. war bei beiden Gruppen zu verzeichnen, jedoch nur bei der Kohorte der PI zwischen 0 und 70 Watt signifikant (Abbildung 6 E).

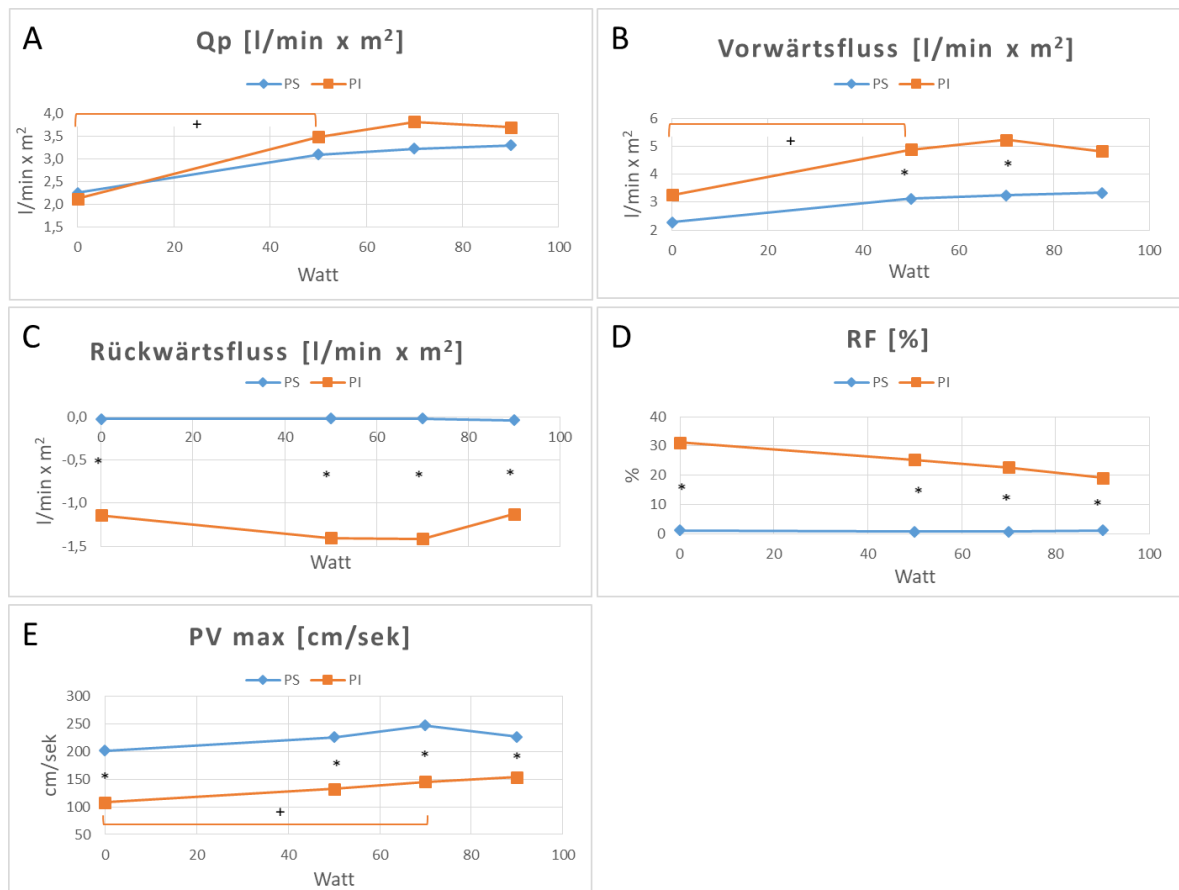


Abbildung 6: Flussmessung durch die PK für Patienten mit isolierter PS und Patienten mit isolierter PI bei Belastung im MRT.

Die Grafik zeigt das pulmonale Herzzeitvolumen Qp (A), den Vorwärtsfluss (B), den Rückwärtsfluss (C), die RF (D) und PV max. (E).

Die roten Linien und Klammern repräsentieren die PI, die blauen Linien und Klammern stehen für die PS.

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden

+ bezeichnet eine signifikante Veränderung zum Wert der vorhergehenden Belastungsstufe innerhalb einer Gruppe (jeweils $p < 0,05$)

Qp: pulmonales Herzzeitvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; PV max.: maximale Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe; PI: Pulmonalinsuffizienz; PK: Pulmonalklappe; PS: Pulmonalstenose; MRT: Magnetresonanztomographie

Die Patienten mit einer PI wiesen höhere EDVi und ESVi im RV und LV auf als die Patienten mit einer PS, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen für die übrigen Volumina, den CI und die EF ergaben sich weder für den RV noch für den LV im Verlauf der Belastung innerhalb einer Gruppe.

3.4.2 Vergleich der Patienten mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium mit den Patienten mit isolierter Pulmonalinsuffizienz

Es zeigte sich in den Flussmessungen eine signifikant höhere PV max. über der PK in der Gruppe mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium im Vergleich zu den Patienten mit

isolierter PI: (PS-PI vs. PI-V max. bei 0 Watt 181 cm/s \pm 24 cm/s vs. 108 cm/s \pm 25 cm/s, $p = 0,002$; bei 50 Watt 199 cm/s \pm 66 cm/s vs. 132 cm/s \pm 32 cm/s, $p = 0,013$; bei 70 Watt 229 cm/s \pm 48 cm/s vs. 145 cm/s \pm 30 cm/s, $p = 0,003$; bei 90 Watt 245 cm/s \pm 47 cm/s vs. 153 cm/s \pm 33 cm/s, $p = 0,018$).

Der pulmonale Gesamt- und Vorwärtsfluss stieg bei beiden Kohorten bei leichter Belastung signifikant an, ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Auch war keine Veränderung des Rückwärtsflusses zu verzeichnen. Die erkennbare Abnahme der RF war für beide Kohorten nicht signifikant.

Bei der Volumetrie war sowohl im LV als auch im RV kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

3.4.3 Vergleich der Patienten mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium mit den Patienten mit isolierter Pulmonalstenose

Es zeigte sich keine signifikante Diskrepanz für Q_p zwischen den Gruppen. Bei der Kohorte mit kombiniertem Vitium war bei leichter Belastung ein signifikanter Anstieg von Q_p zu messen (siehe Abbildung 7 A).

Der Vorwärtsfluss lag bei den Patienten mit isolierter Stenose bei 50 und 70 Watt signifikant niedriger als beim kombinierten Vitium. Wie beim Gesamtfluss, stieg das Volumen bei jeder Belastungsstufe sichtbar an, aber nur bei der Gruppe mit kombiniertem Vitium bei leichter Belastung signifikant (siehe Abbildung 7 B).

Der Rückwärtsfluss und die RF waren in der Gruppe des kombinierten Vitiums bei 0, 50, 70 und 90 Watt stets signifikant höher als bei den Patienten mit isolierter PS (siehe Abbildung 7 C + D).

Die PV max. nahm in der Kohorte mit kombiniertem Pulmonalklappenvitium von 0 auf 70 Watt signifikant zu. Die Maximalgeschwindigkeit durch die PK war bei den Patienten mit isolierter PS bei 0, 50 und 70 Watt höher als die der Patienten mit kombiniertem Vitium (siehe Abbildung 7 E).

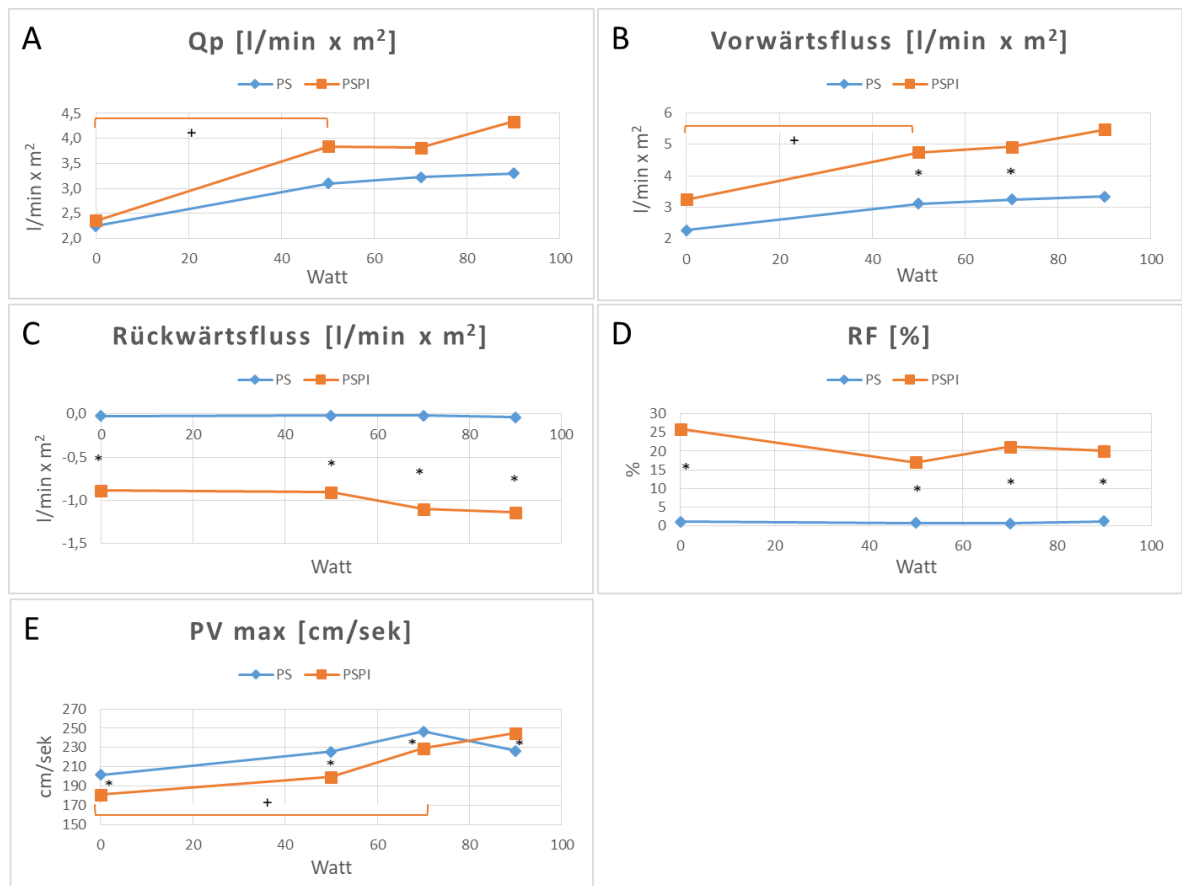


Abbildung 7: Flussmessung durch die PK für Patienten mit isolierter PS und Patienten mit kombiniertem Vitium bei Belastung im MRT.

Die Grafik zeigt das pulmonale Herzzeitvolumen Qp (A), den Vorwärtsfluss (B), den Rückwärtsfluss (C), die RF (D) und PV max. (E).

Die roten Linien und Klammern repräsentieren das kombinierte Vitium, die blauen Linien und Klammern stehen für die PS.

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden

+ bezeichnet eine signifikante Veränderung zum Wert der vorhergehenden Belastungsstufe innerhalb einer Gruppe (jeweils $p < 0,05$)

Qp: pulmonales Herzzeitvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; PV max.: maximale Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe; PK: Pulmonalklappe; PS: Pulmonalstenose; MRT: Magnetresonanztomographie

Bei der Volumetrie des RV und des LV gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

3.5 Korrelationsanalysen für Spiroergometrie und Parameter der Belastungs-Magnetresonanztomographie

Im kommenden Kapitel werden die Korrelationsanalysen präsentiert, mit deren Hilfe ein Zusammenhang zwischen den Parametern der Spiroergometrie und den Bildgebungsparametern der Real-Time-MRT-Belastung gezeigt werden kann. Es wurde zudem geprüft, ob bestimmte Werte der Spiroergometrie auf eine Veränderung in der MRT-Untersuchung hindeuten.

Den folgenden beiden Übersichtstabellen (Tabelle 4 und 5) sind sämtliche signifikanten Korrelationswerte für alle untersuchten Gruppen zu entnehmen. Die ausführlichen Erläuterungen werden zusammen mit Scatterplots aus Gründen der Übersicht nur für die Kohorte mit allen Patienten präsentiert.

In den Grafiken ist jeweils auf der Y-Achse ein Spiroergometriewert wie Watt, VE/VCO_2 oder VO_2 in Prozent vom Soll bei maximaler Belastung dargestellt. Auf der X-Achse sind die verschiedenen MRT-Parameter der Belastungs-MRT-Untersuchung angegeben.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Übersichtstabelle der Korrelationen der MRT-Parameter und der Werte der Spiroergometrie in Ruhe und bei 50 Watt für die Probanden, Patienten und die Patientenuntergruppen

	Probanden			alle Patienten			residuelle PS			residuelle PI			residuelle PS+PI			kein residuelles PK Vitium						
	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂				
Ruhe																						
Pulmon. HZV	ns	ns	ns	ns	ns	-0,59	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,83	ns	-0,73	ns	ns	-0,93	
Vorwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	-0,41	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,93	
Rückwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RF	ns	0,34	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,77	ns	
PV max	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,90	ns	ns	-0,95	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-EDVi	0,45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,92	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-ESVi	0,48	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,77	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-SVi	0,47	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,82	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-EF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-CI	0,39	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,88	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-EDVi	0,53	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-ESVi	0,55	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-SVi	0,42	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-EF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-CI	0,40	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
50 Watt																						
Pulmon. HZV	ns	ns	ns	ns	ns	-0,36	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
Vorwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,79	
Rückwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
PV max	ns	ns	ns	ns	ns	-0,45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,92	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-EDVi	0,42	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,79	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-ESVi	0,49	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,72	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,90	
RV-SVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
RV-EF	-0,56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,90	
RV-CI	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-EDVi	0,55	ns	ns	0,45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-ESVi	0,57	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-SVi	0,45	ns	ns	0,42	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-EF	-0,41	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
LV-CI	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

Die Tabelle zeigt für signifikante Korrelationen den Korrelationskoeffizienten (R) der Korrelationsanalysen. ns: nicht signifikant; HZV: Herzzeitvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; PV: pulmonale Flussgeschwindigkeit; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; EDVi: enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; ESVi: endsystolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; SVi: Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; EF: Ejektionsfraktion; CI: *cardiac index*; VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; VE/VCO₂: expiratorischer CO₂-Quotient; MRT: Magnetresonanztomographie

Tabelle 5: Übersichtstabelle der Korrelationen der MRT-Parameter und der Werte der Spiroergometrie bei 70 und bei 90 Watt für die Probanden, Patienten und die Patientengruppen

70 Watt	Probanden			alle Patienten			residuelle PS			residuelle PI			residuelle PS+PI			kein residuelles PK Vitium		
	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂
Pulmon. HZV	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Vorwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rückwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,97	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,97	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
PV max	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,97	ns	ns	ns	ns	-0,93	ns	ns	ns	ns
RV-EDVi	0,45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-ESVi	0,47	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-SVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-EF	ns	ns	0,59	ns	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-CI	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-EDVi	0,60	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-ESVi	0,56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,90	ns	ns	ns	ns	ns	0,83	ns	ns	ns
LV-SVi	0,52	ns	ns	ns	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-EF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,90	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-CI	0,45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
90 Watt																		
	Probanden			alle Patienten			residuelle PS			residuelle PI			residuelle PS+PI			kein residuelles PK Vitium		
	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂	VO ₂ max	Watt max	VE/VCO ₂
Pulmon. HZV	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Vorwärtsfluss	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rückwärtsfluss	-0,48	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RF	0,52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
PV max	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-EDVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-ESVi	ns	ns	-0,54	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-SVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RV-EF	ns	ns	0,50	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,89	ns	ns	-0,94
RV-CI	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-EDVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-ESVi	0,47	ns	-0,44	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-SVi	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-EF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,46	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LV-CI	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,97	ns	ns	ns

Die Tabelle zeigt den Korrelationskoeffizienten (R) der Korrelationsanalysen.

ns: nicht signifikant; HZV: Herzzeitvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; PV: pulmonale Flussgeschwindigkeit; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; EDVi: enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; ESVi: endsystolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; SVi: Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; EF: Ejektionsfraktion; CI: *cardiac index*; VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; VE/VCO₂: expiratorischer CO₂-Quotient; MRT: Magnetresonanztomographie

3.5.1 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten in Ruhe

Für die Kohorte mit allen Fallot-Patienten ergaben sich in Ruhe folgende Korrelationen zwischen Spiroergometrieparametern und den MRT-Bildgebungsparametern: Je höher die Belastbarkeit des Patienten in der Spiroergometrie, gemessen am niedrigeren Atemäquivalent für CO₂ (VE/VCO₂ in % vom Sollwert) bei maximaler Belastung, desto größer waren bei 0 Watt das Qp (N = 31, R = -0,59, p < 0,002, siehe Abbildung 8 A) und der Vorwärtsfluss durch die PK (R = -0,41, p < 0,05, siehe Abbildung 8 B).

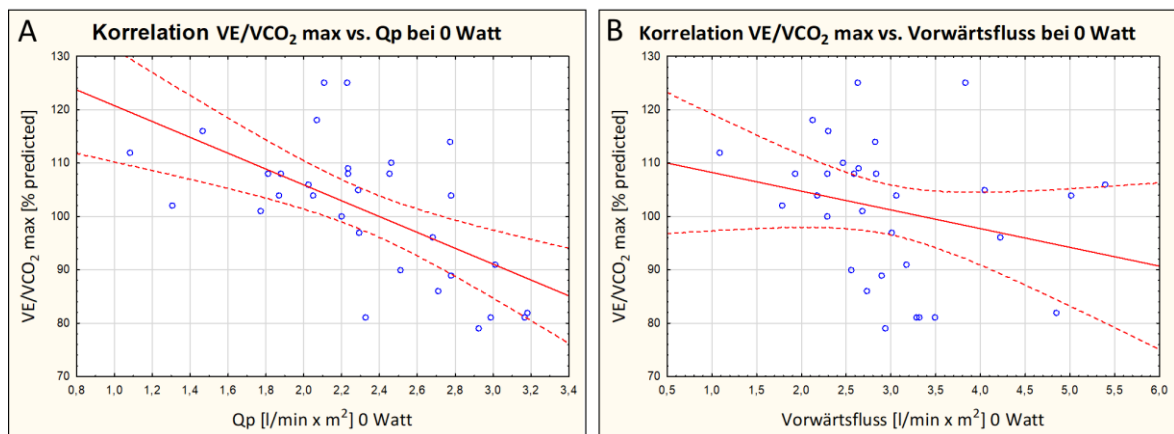


Abbildung 8: Korrelationsanalyse des mittels Spiroergometrie gemessenen VE/VCO₂ mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten in Ruhe. Die Grafiken zeigen eine negative Korrelation zwischen den Werten VE/VCO₂ (y-Achse) der Spiroergometrie und den MRT-Parametern Qp (A) und dem Vorwärtsfluss durch die PK (B) (x-Achse). VE/VCO₂: expiratorischer CO₂-Quotient; Qp: pulmonales Herzzeitvolumen; PK: Pulmonalklappe; MRT: Magnetresonanztomographie

3.5.2 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten bei leichter Belastung

Je belastungsfähiger ein Patient, gemessen an einem geringeren VE/VCO₂, bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie war, desto größer zeigten sich im MRT bei 50 Watt das Qp (N = 31, R = -0,36, p < 0,05, siehe Abbildung 9 A) und die maximale Flussgeschwindigkeit durch die PK (R = -0,45, p < 0,05, siehe Abbildung 9 B).

Eine hohe Sauerstoffaufnahme, die ebenfalls für eine höhere Belastbarkeit spricht, korrelierte positiv mit einem höheren LV-EDVi (N = 28, R = 0,45, p < 0,05, siehe Abbildung 9 C) und LV-SVi bei 50 Watt (R = 0,42, p < 0,05, siehe Abbildung 9 D). Je belastungsfähiger also ein Patient war, desto größer erwiesen sich die Volumina EDVi und SVi im LV.

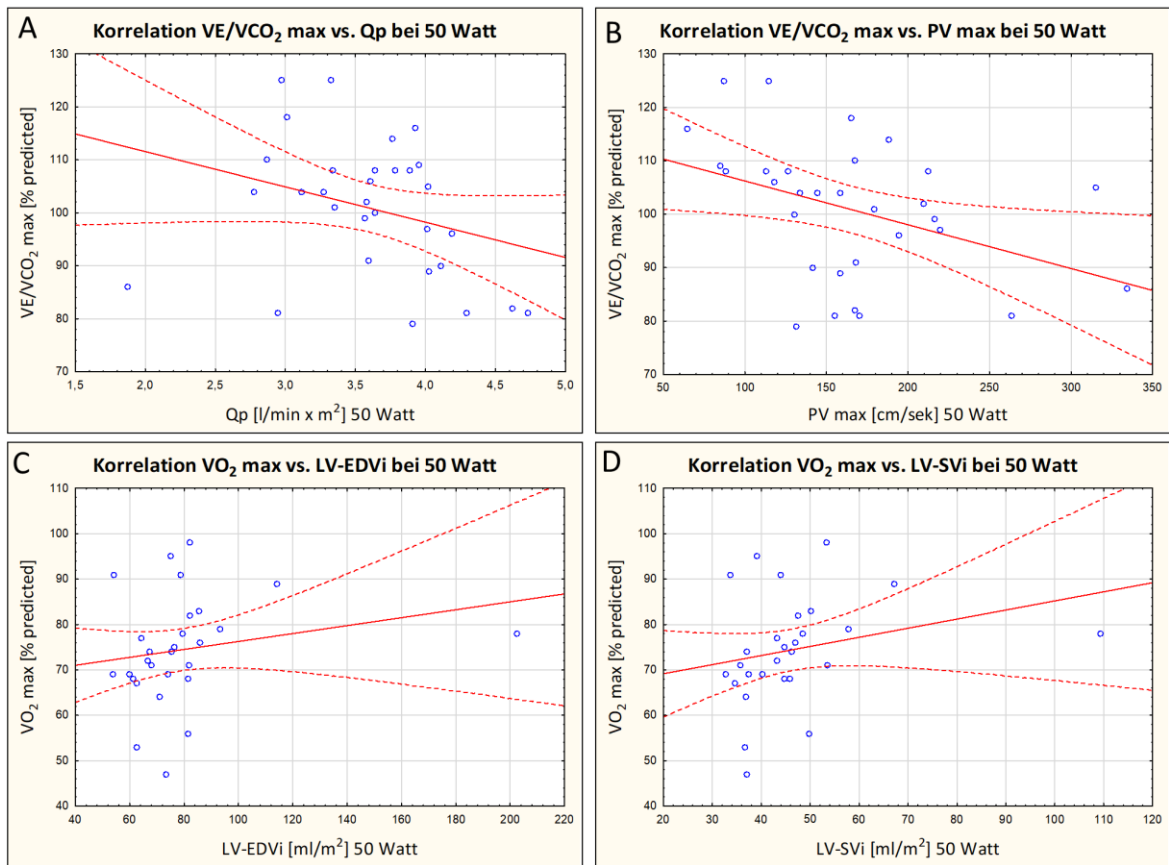


Abbildung 9: Korrelationsanalyse des in der Spiroergometrie gemessenen VE/VCO_2 und VO_2 mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten bei leichter Belastung. Die Grafiken zeigen eine negative Korrelation zwischen den Werten VE/VCO_2 (y-Achse) der Spiroergometrie und den MRT-Parametern Q_p (A) und der PV_{max} (B) (x-Achse) durch die PK sowie eine positive Korrelation zwischen VO_2 max. (y-Achse) aus der Spiroergometrie und den MRT-Parametern $LV-EDVi$ (C) und $LV-SVi$ (D) (x-Achse).

VE/VCO_2 : expiratorischer CO_2 -Quotient; Q_p : pulmonales Herzzeitvolumen; PV_{max} : maximale Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe; VO_2 : maximale Sauerstoffaufnahme; LV: linker Ventrikel; $EDVi$: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; SVi : Schlagvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche; PK: Pulmonalklappe; MRT: Magnetresonanztomographie

3.5.3 Korrelationsanalyse für alle Fallot-Patienten bei schwerer Belastung

Wie schon bei den vorherigen Belastungsstufen, ergab sich auch bei 90 Watt ein Zusammenhang zwischen einer hohen Belastbarkeit, gemessen an niedrigem VE/VCO_2 , und einer hohen Flussrate Q_p ($N = 22$, $R = -0,52$, $p = 0,05$, siehe Abbildung 10 A) bzw. einem hohen Vorwärtsfluss durch die PK ($R = -0,52$, $p < 0,05$, siehe Abbildung 10 B).

Je belastungsfähiger ein Patient sich in der Spiroergometrie anhand der Wattleistung erwies, desto geringer fiel seine LV-EF bei 90 Watt ($N = 19$, $R = -0,46$, $p < 0,05$, siehe Abbildung 10 C) aus.

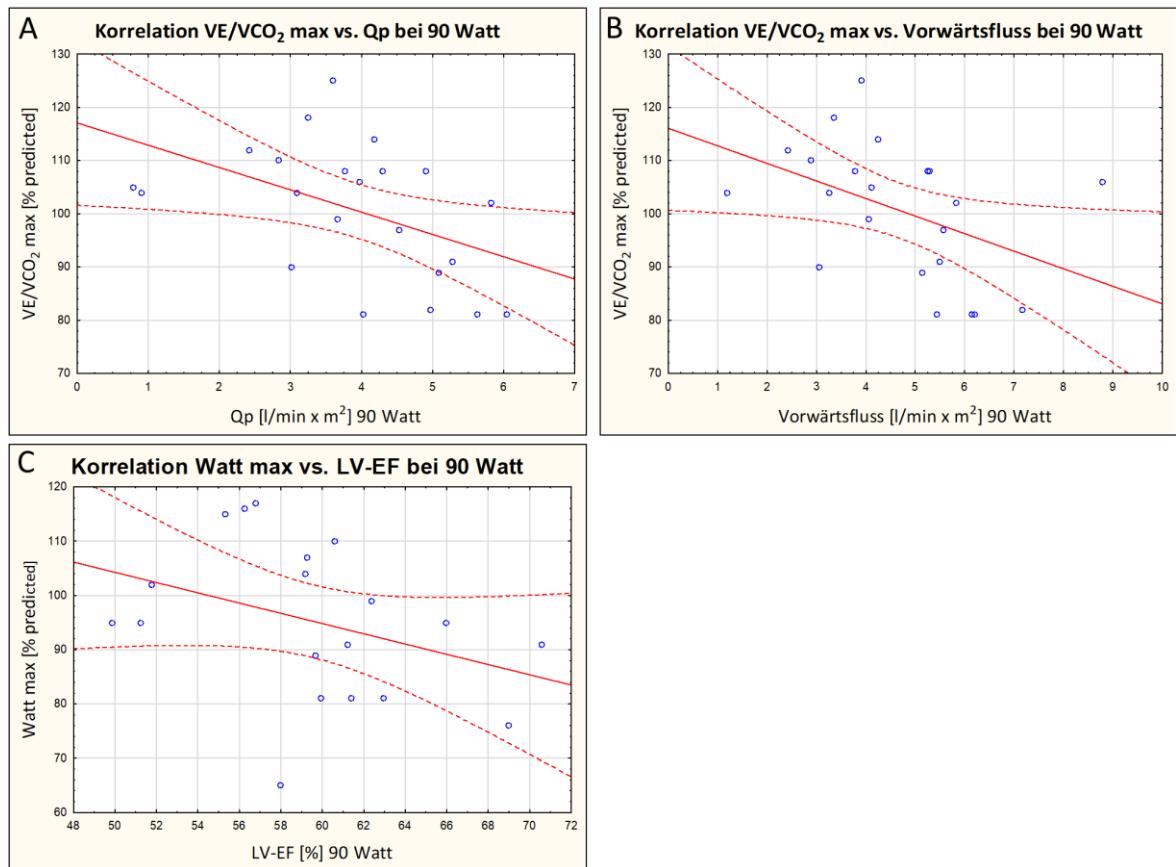


Abbildung 10: Korrelationsanalyse des mittels Spiroergometrie gemessenen VE/VCO₂ und Watt mit Parametern der MRT-Belastungsuntersuchung aus der Kohorte aller Fallot-Patienten bei hoher Belastung. Die Grafiken zeigen eine negative Korrelation zwischen den Werten VE/VCO₂ (y-Achse) der Spiroergometrie und den MRT-Parametern Qp (A) und dem Vorwärtsfluss durch die PK (B) (x-Achse) sowie eine negative Korrelation zwischen Watt (y-Achse) aus der Spiroergometrie und dem MRT-Parameter LV-EF (C) (x-Achse). VE/VCO₂: expiratorischer CO₂-Quotient; Qp: pulmonales Herzzeitvolumen; LV: linker Ventrikel; EF: Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie

3.6 Korrelationsanalyse für die Ejektionsfraktion des rechten und linken Ventrikels

Eine Korrelationsanalyse zur Interaktion von RV und LV in der Gruppe der Fallot-Patienten wurde durchgeführt, um eine gegenseitigen Beeinflussung der beiden Ventrikel zu untersuchen. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Korrelation bei leichter (N = 29, R = 0,66, p < 0,002) und bei mittlerer Belastung (N = 25, R = 0,52, p < 0,05). Bei Ruhe und hoher Belastung war kein statistischer Zusammenhang festzustellen (siehe Abbildung 11 A + B).

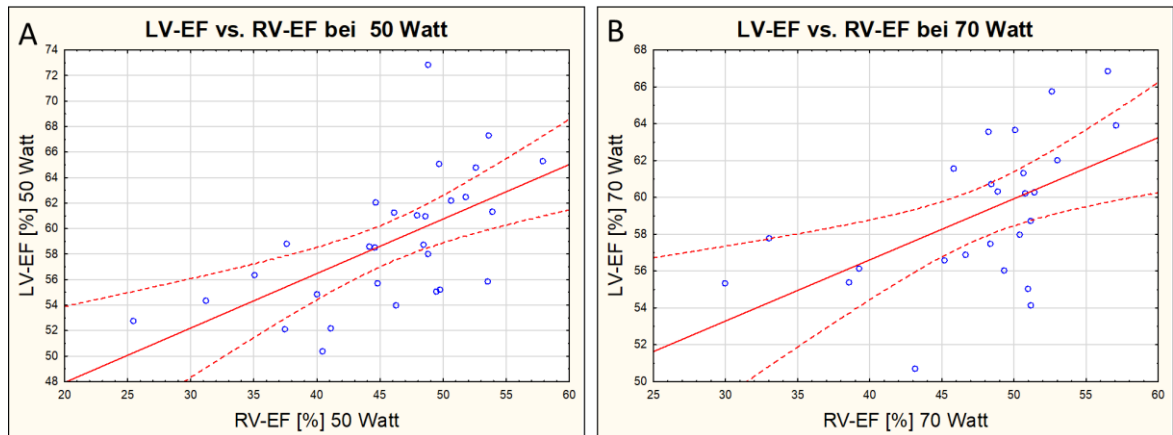


Abbildung 11: Korrelationsanalyse des im MRT gemessenen LV-EF und RV-EF aus der Kohorte mit allen Fallot-Patienten bei leichter und mittlerer Belastung.

Die Grafiken zeigen eine positive Korrelation zwischen den Werten RV-EF (x-Achse) und LV-EF (y-Achse) bei leichter (A) sowie bei mittlerer Belastung (B).

LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; EF: Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie

3.7 Reproduzierbarkeit der Daten

Alle erhobenen Parameter zeigten eine gute (ICC 0,60–0,74), die meisten eine exzellente Reproduzierbarkeit (ICC > 0,74) in der Inter- und Intraobserver-Untersuchung (siehe Tabelle 6 und 7). Aus den Ergebnissen des ersten Untersuchers wurde mit den Originaldaten die Intraobserver Variability berechnet, aus den Ergebnissen des zweiten die Interobserver Variability. Um die Variabilität zwischen den Messungen abzubilden, erfolgte die Berechnung des Intraclass Correlation Coefficient (ICC), des Coefficient of Variation (CV) sowie der mittleren Differenz und Standardabweichungen der Messungen.

Tabelle 6: Intraobserver-Analyse der Flussmessung und Volumetrieparameter von sechs Patienten und sechs Probanden.

Intraobserver		Mittlere Differenz ± SD	CV	ICC (95 % KI)
0 Watt	Qp	0,16 ± 0,46	0,07	0,93 (0,77–0,98)
	Vorwärtsfluss	0,15 ± 0,42	0,05	0,97 (0,89–0,99)
	Rückwärtsfluss	0,02 ± 0,08	0,17	0,99 (0,99–1,00)
	RV-EF	-2,08 ± 2,67	0,04	0,68 (0,48–0,84)
	RV-EDV	-0,96 ± 4,03	0,03	0,99 (0,99–1,00)
	RV-ESV	1,91 ± 3,44	0,03	0,99 (0,96–1,00)
	LV-EF	0,90 ± 1,53	0,02	0,95 (0,81–0,99)
LV-EDV	2,89 ± 2,75	0,04	0,99 (0,97–1,00)	
LV-ESV	0,45 ± 1,59	0,03	0,99 (0,99–1,00)	
50 Watt	Qp	0,63 ± 0,89	0,09	0,82 (0,32–0,95)
	Vorwärtsfluss	0,61 ± 0,96	0,09	0,81 (0,34–0,95)
	Rückwärtsfluss	0,02 ± 0,21	0,2	0,99 (0,98–1,00)
	RV-EF	-2,41 ± 3,73	0,05	0,76 (0,20–0,93)
	RV-EDV	-0,57 ± 4,34	0,03	0,99 (0,99–1,00)
	RV-ESV	1,95 ± 3,17	0,04	0,99 (0,97–1,00)
	LV-EF	0,33 ± 1,27	0,01	0,98 (0,92–0,99)
LV-EDV	1,98 ± 2,90	0,03	0,99 (0,99–1,00)	
LV-ESV	0,54 ± 1,65	0,03	0,99 (0,99–1,00)	
70 Watt	Qp	0,80 ± 0,68	0,1	0,85 (0,03–0,97)
	Vorwärtsfluss	0,84 ± 0,67	0,09	0,89 (0,08–0,98)
	Rückwärtsfluss	-0,04 ± 0,18	0,35	0,99 (0,98–0,99)
	RV-EF	0,05 ± 2,60	0,03	0,94 (0,75–0,99)
	RV-EDV	1,06 ± 3,63	0,03	0,99 (0,99–1,99)
	RV-ESV	0,77 ± 2,04	0,02	0,99 (0,99–1,00)
	LV-EF	0,25 ± 1,34	0,01	0,97 (0,90–0,99)
LV-EDV	2,85 ± 3,88	0,02	0,99 (0,99–1,99)	
LV-ESV	0,56 ± 0,99	0,03	0,99 (0,99–1,00)	

SD: Standardabweichung; CV: Coefficient of Variation; ICC: Intraclass Correlation of Coefficient; Qp: pulmonales Herzminutenvolumen; RV: rechter Ventrikel; EF: Ejektionsfraktion; EDV: enddiastolisches Volumen; ESV: endsystolisches Volumen; LV: linker Ventrikel; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 7: Interobserver-Analyse der Flussmessung und Volumetrieparameter von sechs Patienten und sechs Probanden

Interobserver		Mittlere Differenz \pm SD	CV	ICC (95 % KI)
0 Watt	Qp	-0,02 \pm 0,44	0,05	0,95 (0,83–0,99)
	Vorwärtsfluss	-0,07 \pm 0,37	0,03	0,98 (0,93–0,99)
	Rückwärtsfluss	0,05 \pm 0,14	0,06	0,99 (0,99–1,00)
	RV-EF	-2,43 \pm 4,71	0,06	0,82 (-4,9–0,50)
	RV-EDV	5,88 \pm 4,70	0,05	0,99 (0,80–1,00)
	RV-ESV	5,43 \pm 4,97	0,1	0,97 (0,73–0,99)
	LV-EF	-0,75 \pm 3,06	0,03	0,80 (0,32–0,94)
	LV-EDV	-0,28 \pm 2,85	0,02	0,99 (0,99–1,00)
	LV-ESV	0,18 \pm 3,62	0,04	0,99 (0,97–1,00)
50 Watt	Qp	-0,06 \pm 0,38	0,03	0,98 (0,93–0,99)
	Vorwärtsfluss	-0,08 \pm 0,41	0,03	0,98 (0,92–0,99)
	Rückwärtsfluss	0,01 \pm 0,06	0,21	0,99 (0,99–1,00)
	RV-EF	-0,97 \pm 4,48	0,05	0,75 (0,14–0,93)
	RV-EDV	4,68 \pm 5,95	0,04	0,99 (0,93–1,00)
	RV-ESV	3,29 \pm 4,52	0,06	0,98 (0,91–1,00)
	LV-EF	-1,34 \pm 2,99	0,03	0,83 (0,45–0,95)
	LV-EDV	-0,77 \pm 2,10	0,02	0,99 (0,99–1,00)
	LV-ESV	0,36 \pm 2,10	0,04	0,99 (0,99–1,00)
70 Watt	Qp	-0,22 \pm 0,24	0,03	0,98 (0,87–0,99)
	Vorwärtsfluss	-0,30 \pm 0,25	0,03	0,98 (0,77–0,99)
	Rückwärtsfluss	0,08 \pm 0,18	0,22	0,99 (0,98–1,00)
	RV-EF	0,34 \pm 5,37	0,06	0,72 (0,25–0,93)
	RV-EDV	8,67 \pm 7,20	0,07	0,98 (0,76–0,99)
	RV-ESV	3,73 \pm 5,85	0,09	0,98 (0,92–1,00)
	LV-EF	0,26 \pm 2,77	0,02	0,88 (0,52–0,97)
	LV-EDV	-1,44 \pm 1,71	0,02	0,99 (0,97–1,00)
	LV-ESV	-1,22 \pm 2,56	0,04	0,99 (0,99–1,00)

SD: Standardabweichung; CV: Coefficient of Variation; ICC: Intraclass Correlation of Coefficient; Qp: pulmonales Herzminutenvolumen; RV: rechter Ventrikel; EF: Ejektionsfraktion; EDV: enddiastolisches Volumen; ESV: endsystolisches Volumen; LV: linker Ventrikel; KI: Konfidenzintervall

4. Diskussion

Die vorliegende Studie erlaubt neue Einsichten in die ventrikuläre Funktion von Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie. Mittels Real-Time-MRT ist erstmals ein Einblick in die kardiale Adaptation bei Belastung möglich. Zu den wesentlichen Ergebnissen der Arbeit gehören:

Patienten mit einer korrigierten Fallot'schen Tetralogie sind in ihrer Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden Probanden stark beeinträchtigt, wie die Ergebnisse der Spiroergometrie zeigen. Bei Maximalbelastung waren bei den Fallot-Patienten eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme und Wattleistung sowie ein höherer expiratorischer CO₂-Quotient zu verzeichnen.

Im Belastungs-MRT besteht zwischen den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und der gesunden Kontrollgruppe ein Unterschied in der Rekrutierung sowohl der RV- als auch der LV-Funktion. Dies ist bemerkenswert, da es sich bei der Fallot'schen Tetralogie primär um eine RV-Erkrankung handelt. Während bei den gesunden Probanden RV-EDV und RV-ESV absinken und die RV-EF zunimmt, bleiben diese Parameter bei den Fallot-Patienten während der gesamten Belastung unverändert. Eine Korrelationsanalyse der beiden Ventrikel der Fallot-Patienten lässt außerdem eine Interaktion zwischen RV- und LV-Funktion erkennen.

Die Fallot-Patienten, die in der Spiroergometrie eine gute Belastbarkeit zeigten, konnten in der MRT-Belastungsuntersuchung bei hoher Belastung ebenfalls den pulmonalen Blutfluss ausreichend steigern. Die Korrelationsanalysen in Bezug auf objektivierte Belastbarkeit in der Spiroergometrie und die Bildgebungsparameter der Real-Time-MRT-Belastungsuntersuchung ergaben allerdings keinen signifikanten Einfluss von RV- oder LV-EDVi auf die Leistungsfähigkeit der Fallot-Patienten. Auch die RV-EF spielte eine untergeordnete Rolle für die Belastbarkeit. Überraschend zeigte sich jedoch bei 90 Watt MRT-Belastung eine negative Korrelation zwischen LV-EF und Wattleistung der Spiroergometrie.

4.1 Vergleich zwischen Patienten und Probanden in der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist die gängigste Form, um die Leistungsfähigkeit einer Person festzustellen, und stellt außerdem eine der bedeutendsten prognostischen

Untersuchungsmöglichkeiten für das vorfallsfreie Überleben eines Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie (Meierhofer et al. 2017).

Im Vergleich zu gesunden Probanden wiesen die Patienten in der hier vorgelegten Studie eine stark reduzierte Belastungsfähigkeit auf, wie anhand der gemessenen Parameter Wattleistung, Sauerstoffaufnahme (VO_2) und CO_2 -Atemäquivalent (VE/VCO_2) deutlich wurde. Dieses Ergebnis bestätigen auch andere Autoren (Dluzniewska et al. 2018; Carvalho et al. 1992). Sie beschreiben reduzierte Ergometrieparameter bei Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie. Als Grund für die reduzierte Belastbarkeit geben sie eine Umstrukturierung des Herzmuskels und die Insuffizienz der PK an.

Ein weiterer möglicher Grund für die eingeschränkte Belastbarkeit ist, dass Patienten mit einem Herzfehler aus Angst vor negativen Auswirkungen weniger trainieren als herzgesunde Personen. In einer Arbeit von Therrien et al. (2003) wurden eine Gruppe von Fallot-Patienten, die regelmäßig trainierten, und eine Kontrollgruppe von Fallot-Patienten, die weiterhin keinen Sport machten, verglichen. Alle Beteiligten waren vor der Studie untrainiert. Das Ergebnis war eine Verbesserung der Spiroergometrie-Belastungsparameter in der Gruppe, die sportlich tätig wurde. Es liegt also nahe anzunehmen, dass die schlechtere Belastbarkeit der Patienten nicht nur an den hämodynamischen Bedingungen liegt, sondern auch am verminderten Training der Fallot-Patienten im Vergleich zu Herzgesunden. Allerdings waren auch die gesunden Probanden zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in unserer Studie überwiegend nicht regelmäßig sportlich aktiv.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie sind somit hinsichtlich der eingeschränkten Belastbarkeit von Fallot-Patienten im Einklang mit den o. g. vorhergehenden Arbeiten.

4.2 Vergleich zwischen Patienten und Probanden in der Belastungs-Magnetresonanztomographie

Wie oben beschrieben, sind Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie in ihrer Belastbarkeit reduziert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei gesunden Probanden bei steigender Belastung eine stetige Erhöhung des pulmonalen HZV, ein Absinken des RV-EDVi und des RV-ESVi sowie eine Steigerung der RV-EF gemessen. Diese physiologischen Veränderungen sorgen für eine Erhöhung des pulmonalen HZV und damit der Oxygenierung des Blutes, wodurch eine höhere Leistungsfähigkeit gewährleistet

werden kann (Habert et al. 2018). Im Vergleich dazu konnte diese kardiale Adaptation bei den Fallot-Patienten nicht in gleichem Maße beobachtet werden: Obwohl die Patienten über insgesamt größere Volumina des RV verfügen (RV-EDVi, RV-ESVi), veränderten sich diese nicht im Verlauf der Belastung. Eine Steigerung der EF fehlte bei Fallot-Patienten überraschenderweise nicht nur im RV, sondern auch im LV. Dies ist insofern unerwartet, als es sich bei der Fallot'schen Tetralogie um eine Rechtsherzerkrankung handelt. Die Diskrepanz der EF beider Ventrikel zwischen Patienten und Probanden wurde bereits ab einer geringen Belastung ersichtlich, in Ruhe war kein Unterschied zu erkennen.

Die ergometrische Belastbarkeit von Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie in Verbindung mit der ventrikulären Funktion wurde zuvor mittels Ruhe-MRT untersucht (Luo et al. 2017). Das Ergebnis war eine herabgesetzte RV-EF in Ruhe, die Parameter des LV zeigten keinen Unterschied zwischen Patienten und Probanden. Allerdings handelte es sich nur um eine Ruhe-MRT-, keine Belastungs-MRT-Studie, sodass zur Entwicklung unter Belastung keine Aussage gemacht wurde. Die Ergebnisse von Luo et al. (2017) zeigen, dass eine gestörte Rekrutierung der RV-EF, die in der hier vorgelegten eigenen Studie bei Belastung beschrieben wird, bei Fallot-Patienten auch schon in Ruhe auftreten kann. Ait Ali et al. (2016) beschreiben in ihrer Arbeit bei 24 % ihrer 237 untersuchten Fallot-Patienten eine beeinträchtigte LV-EF im MRT, Broberg et al. (2011) fanden dies bei 21 % ihrer 511 Patienten. Eine reduzierte LV-EF war in beiden Studien in den meisten Fällen auch mit einer reduzierten RV-EF assoziiert. Auch diese Studien wurde nur in Ruhe durchgeführt, weshalb eine stärkere Diskrepanz der LV-EF zwischen Patienten und der Kontrollgruppe bei Belastung nur vermutet werden kann. Eine Assoziation von RV-EF und LV-EF wurde in dieser Dissertationsstudie für leichte und mittlere Belastung beobachtet. Dies stimmt mit Arbeiten von Dluzniewska et al. (2018) überein, die eine Korrelation der EF beider Ventrikel zeigten – allerdings im Ruhe-MRT.

Die oben genannten Ergebnisse dieser Dissertation und die danach beschriebenen Arbeiten im Ruhe-MRT werden von einer kleineren Studie von Habert et al. (2018) untermauert, in der elf Fallot-Patienten und elf gesunde Probanden wie in der hier vorgelegten Arbeit auf einem Fahrradergometer im MRT belastet wurden. Die Gruppe beschrieb ebenfalls eine reduzierte Anpassung beider Ventrikel im Vergleich zur Kontrollgruppe: Die erhöhten RV-EDVi und RV-ESVi veränderten sich im Laufe der Belastung nicht. Die RV-EF war sowohl in Ruhe als auch bei Belastung signifikant niedriger

als bei der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Anstieg, wie er bei der Kontrollgruppe zu sehen war, erfolgte ebenfalls nicht. Bei der LV-EF war ein Anstieg zu verzeichnen, bei Ruhe und Belastung war diese jedoch signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden. Dies zeigt, wie in der hier vorgelegten Studie, eine ähnlich gestörte Anpassung beider Ventrikel an körperliche Belastung. Habert et al. (2018) erklären dies mit einer fehlenden kontraktilen Reserve beider Ventrikel der Patienten. Ähnliche Befunde ergaben sich auch in einer pharmakologisch ausgelösten Belastungsstudie, bei der die Gabe von 20 µg/kg x min Dobutamin bei Fallot-Patienten im MRT zu einer systolischen Dysfunktion in Form einer reduzierten RV-EF im Vergleich zur Kontrollgruppe führte (Parish et al. 2013). Auch in einer Echokardiographie-Studie konnte in Ruhe und bei Belastung eine biventrikuläre Dysfunktion bei Kindern mit einer Fallot'schen Tetralogie erkannt werden (Roche et al. 2015).

Eine Erklärung für die unter körperlicher Belastung beeinträchtigte LV-Funktion liefern Kerkhof et al. (2017): Bei sinkender LV-Funktion nehme durch interventrikuläre Prozesse auch die RV-Funktion ab. Dieser Effekt sei auch als „Bernheim-Effekt“ bekannt. Der „indirekte Bernheim-Effekt“ sei die Auswirkung von Veränderungen im RV auf den LV. Die Autoren begründen dies mit den zusammenhängenden Muskelfasern der Ventrikel sowie dem geteilten, beiden Ventrikeln zugehörigen Septum, der gemeinsamen Durchblutung und dem Perikardraum. Ähnliches beschreiben auch Tretter und Redington (2018): Die Ventrikel bestünden aus einer komplexen Struktur von Kardiomyozyten, von denen die äußerste Schicht von beiden Ventrikeln geteilt werde. Diese Schicht, eine zusammenhängende Kette von Myozyten, reiche vom *right ventricular outflow tract* (RVOT) über die anteriore LV-Wand zum LV-Apex. Daher sei zu schließen, dass Probleme des RV auch den LV betreffen. Mechanisch wurde dies durch die Experimente von Damiano et al. (1991) demonstriert: Sie ließen experimentell ein Herz kontrahieren, in dem die zwei Ventrikel elektrisch voneinander getrennt, aber anatomisch normal verbunden waren. Das Ergebnis war, dass die Kontraktion des LV alleine verantwortlich für < 60 % der RV-SV war. Unter Berücksichtigung des gemeinsamen Septums und der gemeinsamen Muskelfasern, sei es kaum noch möglich, die beiden Ventrikel separat voneinander zu betrachten (Friedberg und Redington 2014). Zusätzlich kann bei Fallot'scher Tetralogie eine verlängerte Systole des RV aufgrund einer Obstruktion der

Ausflussbahn oder einer PI mit vermindertem pulmonalen Blutfluss den LV zu einer kürzeren Diastole mit folglich geringerer LV-Füllung zwingen (Lurz et al. 2009).

Zusammenfassend ist aus den oben beschriebenen Daten festzuhalten, dass die biventrikuläre kardiale Adaptation von Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie gestört ist. Die hier präsentierte Arbeit belegt, dass dies mit steigender Belastung zunehmend der Fall ist und möglicherweise die eingeschränkte Belastungsfähigkeit von Fallot-Patienten mit erklärt. Ein Grund für die geringere Belastbarkeit und die gestörte Anpassung kann unter anderem die enge Interaktion der beiden Ventrikel sein, also die Auswirkung der RV-Funktionseinschränkung auf den LV („indirekter Bernheim Effekt“). Diese Interaktion wurde in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten an anderen Kollektiven beschrieben und kann in dieser Studie auch unter Belastungsbedingungen für Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie nachvollzogen werden.

4.3 Korrelationsanalysen zwischen Belastungs-Magnetresonanztomographie und Spiroergometrie

Ein weiteres Ziel der Studie war es, Korrelationen zwischen der klinisch routinemäßig durchgeführten Spiroergometrie und dem Belastungs-MRT zu untersuchen. Interessant ist an der Stelle auch die Frage, ob Veränderungen im Belastungs-MRT auf spiroergometrische Belastungsparameter schließen lassen.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt wie Patienten, die im Belastungstest leistungsstärker waren, sowohl in Ruhe als auch bei hoher Belastung, ein höheres Q_p und einen höheren Vorwärtsfluss durch die PK hatten. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da ein höheres HZV eine bessere Perfusion der Lungen und damit eine bessere Oxygenierung der Peripherie sowie eine größere Vorlast für den LV gewährleistet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie und der RF – die jedoch als Entscheidungskriterium für einen PKE herangezogen wird – gefunden. Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Studien, die keine signifikante Korrelation zwischen VO_2 max. und der RF in der Ruheuntersuchung fanden: Meierhofer et al. (2017) und Luo et al. (2017) beschreiben bei Patienten mit einer PI ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der pulmonalen RF auf die Leistungsfähigkeit. Diese Hypothese wird durch Lurz et al. (2014) erhärtet, die erklären, wie für Fallot-Patienten nach PKE nur bei PS-Patienten eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (spiroergometrisch

gemessen per VO_2 max.) eintritt, nicht jedoch bei PI-Patienten. Eine Verbesserung der Klappenfunktion und damit Reduktion der RF hat demnach keinen direkten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit.

In der hier vorgelegten Studie wurde für die Kohorte mit allen Fallot-Patienten bei leichter Belastung eine positive Korrelation zwischen VO_2 max. und LV-EDVi gefunden. Die RV-Volumina dagegen zeigten keine Korrelation mit der Leistungsfähigkeit. O’Meagher et al. (2012) bestätigen dieses Ergebnis in ihrer Studie mit 55 operierten Fallot-Patienten, in der sie eine Gruppe von PI-Patienten in „dilatiertes RV“ und „nicht dilatiertes RV“ (Grenzwert 150 ml/m^2) aufteilten. Auch ihre Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie und dem LV-EDVi in Ruhe. In der Spiroergometrie erzielten Patienten mit und ohne RV-Dilatation gleiche Ergebnisse. Auch Meierhofer et al. (2017) fanden keinen Einfluss von RV-EDVi auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie. Das würde zusammen mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie bedeuten, dass die absoluten Volumina des RV für die Belastbarkeit von Fallot-Patienten eine geringfügige Rolle spielen. Dies widerspricht der Annahme von Yap et al. (2014) und Kempny et al. (2012), die von einer positiven Korrelation von sowohl LV-EDVi als auch RV-EDVi mit der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie ausgehen.

Interessant ist die Frage unter anderem bei der Überlegung, zu welchem Zeitpunkt bei einem Fallot-Patienten ein PKE sinnvoll ist. Das RV-EDVi und die RF sind für diese Entscheidung relevante Parameter, die alleinige Anwendung dieser Werte darf jedoch angezweifelt werden: Mehrere Autoren sowie die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie zeigen, dass die Leistungsfähigkeit bei vergrößertem RV-EDVi und erhöhter RF lange erhalten bleibt (Luo et al. 2017; Yap et al. 2014, Meierhofer et al. 2017). Diese Dissertationsstudie konnte den fehlenden Zusammenhang von sowohl RV-EDVi als auch pulmonaler RF und der Leistung nun auch für körperlich belastete Fallot-Patienten zeigen. Der Grund für die Erhaltung der Leistung, so Yap et al. (2014), sind Kompensationsvorgänge, die das HZV aufrechterhalten. Eine Dilatation des RV, die bei Fallot-Patienten häufig auftritt, habe weniger Einfluss auf die LV-Funktion und damit die Leistungsfähigkeit als eine Hypertrophie des RV (Yap et al. 2014). Die RV-Dilatation könne durch ein erhaltenes RV-SVi kompensiert und damit die Leistung erhalten werden (O’Meagher et al. 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen dies: Sowohl

in Ruhe als auch bei Belastung ist bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden ein höheres RV-SVi zu messen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass RV-EDVi und RF zwar zur Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt eines PKE beitragen, aber nicht als alleinige Entscheidungsparameter genutzt werden sollten. Die Leistungsfähigkeit von Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie ist nach den Daten dieser Dissertation von diesen beiden Parametern alleine nicht maßgeblich beeinträchtigt. Ideal ist ein PKE zu einer Zeit, in der ein Umbau des RV noch möglich ist und noch keine irreversible Ausdehnung des RV samt der Konsequenzen einsetzt (Oosterhof et al. 2007).

Die Korrelationsanalyse der RV-EF mit der Leistungsfähigkeit ergab für die hier vorgelegte Studie bei keiner Belastungsstufe einen Zusammenhang der beiden Parameter. O'Meagher et al. (2015) schreiben, dass eine in ihrer Arbeit ebenfalls fehlende Korrelation zwischen der RV-EF in Ruhe und Parametern der Maximalbelastung in der Spiroergometrie für eine geringfügige Rolle der RV-EF bei der Beurteilung von Belastbarkeit spreche. Auch Yap et al. (2014) fanden keine Korrelationen zwischen der Belastbarkeit in der Spiroergometrie und der RV-EF in Ruhe. Luo et al. (2017) untersuchten im Ruhe-MRT Fallot-Patienten mit einer RV-EDVi $> 150 \text{ ml/m}^2$ und einer PI mit RF $> 25 \%$ und unterteilten den RV funktional in drei Teile: die Einfluss- (= Inlet), die Ausfluss- (= Outlet) und die apikale Region. Die Ruhe-EF der Ausflussregion (RVOT) korrelierte mit VO_2 der Spiroergometrie. Die EF der anderen Regionen, einschließlich der globalen RV-EF wiesen, wie in der hier vorgelegten Studie, keine Korrelation mit der Leistungsfähigkeit auf. Auch Bove et al. (2014) unterteilen den RV und behaupten, dies sei für eine Untersuchung der RV-Funktion sinnvoller als die Gesamt-RV-EF zu beurteilen. Luo et al. (2017) erklären die bedeutende Rolle des RVOT mit einer Sphinkterfunktion dieser Region, die während der Diastole durch eine Anspannung möglicherweise die RF reduziere und damit das Qp erhöhe, was ein wesentlicher Adaptationsmechanismus bei körperlicher Belastung sein könne. Eine solche Analyse der RVOT-Funktion war nicht Teil der vorgelegten Studie, sodass eine Aussage für das untersuchte Patientenkollektiv hierzu nicht möglich ist. Diese wäre aber für die Untersuchung der RV-Funktion in weiteren Studien sinnvoll. Zwar konnte eine Reduktion der RF auch bei den Fallot-Patienten in der hier vorgelegten Studie gezeigt werden, diese war aber nicht signifikant.

Die beschriebenen Studien inklusive dieser Dissertationsschrift zeigen eine fehlende Korrelation von RV-EF und spiroergometrischer Belastbarkeit, eine Untersuchung bei Belastung führten die oben genannten Autoren jedoch nicht durch. Wie in Kapitel 4.2 beschrieben, konnte in der hier vorgelegten Arbeit und weiteren Studien gezeigt werden, dass die gesunden Probanden in der Lage sind, die EF beider Ventrikel zu steigern, während die Fallot-Patienten dies nicht schaffen.

Die Untersuchung der LV-EF ergab für die Kohorte mit allen Fallot-Patienten erstaunlicherweise eine negative Korrelation zwischen der LV-EF bei hoher Belastung und der Leistungsfähigkeit. Leistungsstärkere Patienten hatten somit bei 90 Watt eine geringere LV-EF. Bei den gesunden Probanden war dies ebenfalls zu beobachten.

Ein Erklärungsansatz für dieses Ergebnis liegt darin, dass die belastungsfähigeren Patienten bei 90 Watt immer noch eine niedrigere LV-EF aufweisen, weil sie noch eine Reserve für eine weitere Steigerung haben. Diese weitere Steigerung der LV-EF konnten wir in der vorliegenden Studie jedoch nicht zeigen, da zu wenige Patienten mehr als 90 Watt unter den erschwerten Bedingungen im Belastungs-MRT erreichten. Luo et al. (2017) fanden in ihrer Arbeit keinen Zusammenhang zwischen der LV-Funktion bei Ruhe und der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie, was im Einklang mit unseren MRT-Messungen in Ruhe ist. Yang et al. (2015) dagegen beschreiben eine positive Korrelation von LV-EF und VO_2 , allerdings führten sie das MRT nur unter Ruhebedingungen durch. Aufgrund der fehlenden MRT-Belastungskomponente wird jedoch in diesen beiden genannten Studien – anders als in der vorgelegten Dissertation – keine Aussage zu einer Korrelation von LV-EF und spiroergometrischer Leistung unter körperlicher Belastung getroffen.

Prior und la Gerche (2012) erklären in einer Arbeit, in der sie das Herz von gesunden Athleten untersuchten, dass bei Athleten eine niedrige LV-EF vorkomme, was an einem größeren Ventrikel liegen könne. Fisman et al. (1990) zeigen in einer Echokardiographie-Studie, dass sich die LV-EF bei manchen Athleten bei Belastung ebenfalls nicht erhöht oder sogar absinkt. Dies könne mit einem erhöhten LV-SV und der Herzfrequenz (HF) ausgeglichen werden. Diesen Studien ist zu entnehmen, dass ein fehlender Anstieg der LV-EF keinen direkten Krankheitswert hat und im Zusammenhang mit anderen Parametern der Bildgebung und der Spiroergometrie betrachtet werden muss.

Somit wird mittels der gezeigten inversen Korrelation von LV-EF und Wattleistung in der Spiroergometrie ähnlich wie bei Athleten und gesunden Probanden die Leistungsreserve (= LV-EF-Reserve) der gut belastbaren Fallot-Patienten beschrieben.

Bei derzeit unterschiedlichen Erklärungsansätzen in der Literatur bezüglich der Zusammenhänge von MRT-Parametern und der Leistungsfähigkeit bedarf es weiterer Forschung mit größeren Fallzahlen, bevor sich eindeutige Zusammenhänge erfassen lassen.

Die Belastungs-MRT-Untersuchung kann jedoch – wie anhand der o. g. Daten gezeigt – einen Beitrag zur Stratifizierung der Fallot-Patienten in kardial kränkere und gesündere Individuen leisten. Dieses ist jedoch weiterhin im Zusammenhang mit der konventionellen Spiroergometrie zu sehen.

4.4 Limitationen der Dissertation

Eine Limitation dieser Arbeit besteht in der relativ geringen Fallzahl, die bei der Aufteilung in die verschiedenen Untergruppen anhand der Klappenvitien zunehmend kleiner wurde. Die statistische Aussage der in den Untergruppen präsentierten Daten ist daher eingeschränkt, wenn sich auch teilweise klare Tendenzen erkennen lassen. Eine prospektive Längsschnitt-Multicenter-Studie wäre ideal, um eine statistische Auswertung mit höheren Fallzahlen auch der Untergruppen zu gewährleisten. Ebenfalls stellt die geringe Fallzahl eine Limitation hinsichtlich der Korrelation der Funktionsdaten aus dem Belastungs-MRT mit den Leistungsdaten aus der Spiroergometrie dar, um signifikante Korrelationen aus einer inhomogenen Trainingsgruppe herauszufiltern.

Bei der Belastungsuntersuchung im MRT gingen die Studienteilnehmer nicht gleichermaßen wie in der Spiroergometrie an ihre Grenzen, da die räumlichen Gegebenheiten im MRT-Scanner dies insbesondere bei großen Teilnehmern nicht zuließen. Die meisten Patienten und Probanden schafften es daher nur bis zu einer Belastung von 90 Watt zu treten und hörten dann auf. In der Spiroergometrie erreichten die Patienten durchschnittlich eine maximale HF von 151/min und die Probanden 166/min. Im Belastungs-MRT dagegen wurde bei hoher Belastung (90 Watt) bei den Patienten ein Durchschnitt von 128/min und bei den Probanden von 127/min erreicht.

In seltenen Fällen kam es bei der Übertragung der Real-Time-Daten in das Bildarchivierungssystem PACS zu Fehlern und es war keine Auswertung möglich. Nach einer Reduktion der Messzeit konnte dieses Problem jedoch behoben werden.

Bei der Auswertung der Real-Time-MRT-Daten wurden die Schichten in den Programmen nicht automatisch untereinander sortiert angezeigt wie in den klinisch etablierten Programmen, was dazu führte, dass eine vorherige Sortierung erfolgen musste. Die verwendeten Programme sind z. T. aktuell noch Forschungsprodukte und nicht in vollem Umfang klinisch validiert. Zudem gibt es derzeit keine klinisch erprobte, standardisierte Methode für die Auswertung von kardialen Real-Time-MRT-Daten. Für weitere Studien wäre dies jedoch sinnvoll.

Bei der Inter-/Intraobserver-Untersuchung sind die Resultate zwar mindestens gut ($ICC > 0,6$), manche Ergebnisse des RV fallen insgesamt jedoch schlechter aus als der Rest. Dies liegt an der erschwerten Sichtbarkeit des RV und der damit verbundenen schwierigeren Evaluierung.

5. Zusammenfassung

Die Fallot'sche Tetralogie ist ein häufiger Herzfehler, betroffene Patienten werden meist früh korrigierend operiert und können dank moderner Operationsverfahren und Untersuchungsmethoden bis ins hohe Erwachsenenalter überleben. Trotz der OP sind die Patienten in ihrer Belastbarkeit meist stark eingeschränkt und benötigen regelmäßige Verlaufskontrollen. Zum Goldstandard der Untersuchungen der Fallot'schen Tetralogie gehören die Spiroergometrie zur Quantifizierung der Leistungsfähigkeit sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bildgebung. Bisher war es jedoch schwierig, die Bildgebung mit einer Belastungsuntersuchung zu verbinden. Die moderne Real-Time-MRT erlaubt eine Beobachtung des Herzens in Echtzeit, sodass erstmals Untersuchungen auch bei hoher Belastung und somit Auskünfte über die kardiale Adaptation an Belastung möglich sind.

Ziel dieser Studie war es, die reduzierte Belastbarkeit der Patienten anhand eines Belastungstests zu quantifizieren, die kardiale Funktion der Patienten im Belastungs-MRT mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen und Zusammenhänge zwischen den beiden Untersuchungsmethoden zu finden.

Wie erwartet und in der Literatur beschrieben, waren die Patienten in der Spiroergometrie weniger leistungsfähig als die Probanden. Die Beobachtung der kardialen Funktion im Real-Time-MRT bei steigender Belastung zeigte eine reduzierte Anpassung des RV im Vergleich zur Kontrollgruppe. Überraschenderweise war bei den Patienten auch im LV eine gestörte Anpassung zu erkennen. Eine Interaktion der beiden Ventrikel wird in der Literatur beschrieben (Bernheim-Effekt) und konnte in der hier vorgelegten Studie auch bei Belastung bestätigt werden.

Die Korrelationsanalysen zeigten einen direkten Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit von Patienten und der Fähigkeit, den pulmonalen Blutfluss zu steigern. Sowohl das RV-EDVi als auch die pulmonale RF wiesen keinen Zusammenhang mit der Belastbarkeit von Fallot-Patienten auf, obwohl beide Parameter bei der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für einen PKE eine bedeutende Rolle spielen. Interessant war auch, dass leistungsfähige Patienten bei hoher Belastung eine niedrigere LV-EF erkennen ließen und diese vermutlich bei weiterer Belastung steigern können.

Die Ursachen der schlechten Belastbarkeit sind aus dieser Studie alleine und mit der bisher vorliegenden Literatur nicht abschließend zu klären. Eine Beteiligung des LV wird jedoch in der hier vorgelegten Arbeit und in der Literatur gezeigt und sollte in zukünftigen Studien mehr Beachtung finden. Weitere MRT-Belastungsstudien mit größeren Fallzahlen könnten helfen, um der Frage nach der reduzierten Leistungsfähigkeit und der Beteiligung des LV nachzugehen.

6. Literaturverzeichnis

- Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, Stuefer J, Stagnaro N, Siciliano V, Molinaro S, Sicari R, Festa P (2016): Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term follow up. *Int J Cardiovasc Imaging* 32, 1441–1449
- Bailliard F, Anderson RH (2009): Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 4, 2
- Bove T, Vandekerckhove K, Devos D, Panzer J, De Groote K, De Wilde H, De Wolf D, De Backer J, Demulier L, Fraçois K (2014): Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular function after repair of tetralogy of Fallot be refined? *Eur J Cardiothorac Surg* 45, 6–12
- Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Khairy P, Earing MG, Opatowsky AR, Lui G, Gersony DR et al. (2011): Prevalence of left Ventricular Systolic Dysfunction in Adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 107, 1215–1220
- Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN (1992): Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 67, 470–473
- Damiano RJ Jr, La Follette P Jr, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP (1991): Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 261, 1514–1524
- Dluzniewska N, Podolec P, Miszalski-Jamka T, Krupinski M, Banys P, Urbanczk M, Suder B, Kopec G, Olszowska M, Tomkiewicz-Pajak L (2018): Effects of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Indian Heart J* 70, 87–92
- Duro RP, Moura C, Leite-Moreira A (2010): Anatomophysiologic basis of tetralogy of Fallot and its clinical implications. *Rev Port Cardiol* 29, 591–630
- Fallot, ELA (1888): Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille médical* 25, 77–93
- Fisman EZ, Frank AG, Ben-Ari E, Kessler G, Pines A, Drory Y, Kellermann JJ (1990): Altered left ventricular volume and ejection fraction responses to supine dynamic exercise in athletes. *J Am Coll Cardiol* 15, 582–588
- Friedberg MK, Redington AN (2014): Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 129, 1033–1044
- Gursu HA, Varan B, Sade E, Erdogan I, Ozcan M (2015): Analysis of right ventricle function with strain imaging before and after pulmonary valve replacement. *Cardiol J* 23, 195–201
- Habert P, Bentatou Z, Aldebert P, Finas M, Bartoli A, Bal L, Lalande A, Rapacchi S, Guye M, Kober F et al. (2018): Exercise stress CMR reveals reduced aortic distensibility and impaired right-ventricular adaptation to exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Plos One* 13, e0208749
- Hwang TM, Kim SO, Kim MS, Jang SI, Kim SH, Lee SY, Choi EY, Park SJ, Kwon HW, Lim HB (2016): Short term Change of Exercise Capacity in patients with Pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. *Korean Circ J* 47, 254–262

- Joynt MR, Yu S, Dorfman AL, Ghadimi Mahani M, Agarwal PP, Lu JC (2016): Differential impact of Pulmonary Regurgitation on patients with surgically repaired Stenosis versus Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 117, 289–294
- Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck Ach, Maintz D, Baumgartner H (2012): Right ventricular-left ventricular interaction in adults with Tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol* 154, 259–264
- Kerkhof PLM, Yoo BW, van de Ven PM, Handly N (2017): Sex Specific Aspects of Left and Right Ventricular Volume Regulation in Patients following Tetralogy of Fallot Repair. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017, 1303–1306
- La Gerche, A, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, Bogaert J, Dymarkowski S, Claus P, Heidbuchel H (2013): Cardiac MRI. A new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 6, 329–338
- Lackner K, Steudel A, Krahe T, Becher H, Gieseke J, Thurn P (1987): Cardiac MRT. Research technic and topographic anatomical imaging information 146, 249–255
- Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewalla RA, Varco RL (1955): Direct Vision Intracardiac Surgical Correction of the Tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot, and Pulmonary Atresia Defects; report of first ten cases. *Ann Surg* 142, 418–442
- Luo S, Li J, Yang D, Zhou Y, An Q, Chen Y (2017): Right ventricular outflow tract systolic function correlates with exercise capacity in patients with severe right ventricle dilatation after repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 24, 755–761
- Lurz P, Muthurangu V, Schievano S, Nordmeyer J, Bonhoeffer P, Taylor AM, Hansen MS (2009): Feasibility and Reproducibility of Biventricular Volumetric Assessment of Cardiac Function during exercise using Real Time radial k-t Sense Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging* 29, 1062–1070
- Lurz P, Riede FT, Taylor AM, Wagner R, Nordmeyer J, Khambadkone S, Kinzel P, Derrick G, Schuler G, Bonhoeffer P et al. (2014): Impact of percutaneous pulmonary valve implantation for right ventricular outflow tract dysfunction on exercise recovery kinetics. *Int J Cardiol* 177, 276–280
- Meierhofer C, Tavakkoli T, Kühn A, Ulm K, Hager A, Müller J, Martinoff S, Ewert P, Stern H (2017): Importance of Non-invasive Right and Left Ventricular Variables on Exercise Capacity in Patients with Tetralogy of Fallot Hemodynamics. *Pediatr Cardiol* 38, 1569–1574
- Morgenthau A, Frishman WH (2018): Genetic Origins of Tetralogy of Fallot. *Cardiol Rev* 26, 86–92
- O’Meagher S, Munoz PA, Alison JA, Young IH, Tanous DJ, Celermajer DS, Puranik R (2012): Exercise capacity and stroke volume are preserved late after tetralogy repair, despite severe right ventricular dilatation. *Heart* 98, 1595–1599
- O’Meagher S, Seneviratne M, Skilton MR, Munoz PA, Robinson PJ, Malitz N, Tanous DJ, Celermajer DS, Puranik R (2015): Right Ventricular Mass is Associated with Exercise Capacity in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 36, 1225–1231

- Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom F, van Dijk A, Spijkerboer A, Bouma B, Zwinderman A, Hazekamp M, de Roos A et al. (2007): Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 116, 545–551
- Parish V, Valverde I, Kutty S, Head C, Qureshi SA, Sarikouch S, Greil G, Schaeffer T, Razavi R, Beerbaum P (2013): Dobutamine stress MRI in repaired tetralogy of Fallot with chronic pulmonary regurgitation: a comparison with healthy volunteers. *Int J Cardiol* 166, 96–105
- Piazza L, Chessa M, Giamberti A, Bussadori CM, Butera G, Negura DG, Micheletti A, Callus E, Carminati M (2012): Timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. *Expert rev Cardiovasc Ther* 10, 917–923
- Prior DL, La Gerche A (2012): The athlete's heart. *Heart* 98, 947–955
- Roche SL, Grosse-Wortmann L, Friedberg MK, Redington AN, Stephens D, Kantor PF (2015): Exercise echocardiography demonstrates biventricular systolic dysfunction and reveals decreased left ventricular contractile reserve in children after tetralogy of Fallot repair. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 294–301
- Said SM, Mainwaring RD, Ma M, Tacy TA, Hanley FL (2016): Pulmonary Valve Repair for Patients With Acquired Pulmonary Valve Insufficiency. *Ann Thorac surg* 101, 2294–2301
- Schicchi N, Secinaro A, Muscogiuri G, Ciliberti P, Leonardi B, Santangelo T, Napolitano C, Agliata G, Basile MC, Guidi F et al. (2015): Multicenter review: role of cardiovascular magnetic resonance in diastolic, pre-procedural planning and follow-up for patients with congenital heart disease. *Radiology Med* 121, 342–351
- Sommer G, Bremerich J, Lund G (2012): Magnetic resonance imaging in valvular heart disease: clinical application and current role for patient management. *J Magn Reson Imaging* 35, 1241–1252
- Steinmetz M, Preus HC, Lotz J (2012): Non-Invasive Imaging for Congenital Heart Disease - Recent Progress in Cardiac MRI. *J Clin Exp Cardiol* Suppl 8, 008
- Taussig HB (1947): Diagnosis of the Tetralogy of Fallot and Medical Aspects of the Surgical Treatment. *Bull N Y Acad Med* 23, 705–718
- Therrien J, Fredriksen P, Walker M, Granton J, Reid GJ, Webb G (2003): A pilot study of exercise training in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Can J Cardiol* 19, 685–689
- Trappe H, Löllgen H (2000): Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology - Heart and Cardiovascular Research. *Z Kardiol* 89, 821–837
- Tretter JT, Redington AN (2018): The Forgotten Ventricle? The Left Ventricle in Right-Sided Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 11, e007410
- Uecker M, Zhang S, Voit D, Karaus A, Merboldt KD, Frahm J (2010): Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR Biomed* 23, 986–994
- van Praagh R (2009): The first Stella van Praagh Memorial Lecture: The History and Anatomy of Tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 12, 19–38

- Weil J, Betram H, Sachweh JS (2011): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/20%20LL%20Fallot%20Tetralogie.pdf; abgerufen am 16.12.2019
- Yang MC, Chen CA, Chiu HH, Chen SY, Wang JK, Lin MT, Chiu SN, Lu CW, Huang SC, Wu MH (2015): Assessing Late Cardiopulmonary Function in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot Using Exercise Cardiopulmonary Function Test and Cardiac Magnetic Resonance. *Acta Cardiol Sin* 31, 478–484
- Yang MC, Chen CA, Chiu HH, Wang JK, Lin MT, Chiu SN, Lu CW, Huang SC, Wu MH (2017): Assessing utility of exercise test in determining exercise prescription in adolescent and adult patients with repaired tetralogy of fallot. *Heart Vessels* 32, 201–207
- Yap J, Tan JL, Le TT, Gao F, Zhong L, Liew R, Tan SY, Tan RS (2014): Assessment of left ventricular preload by cardiac magnetic resonance imaging predicts exercise capacity in adult operated tetralogy of Fallot: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 14, 122
- Zhang S, Joseph AA, Voit D, Schaetz S, Merboldt KD, Unterberg-Buchwald C, Hennemuth A, Lotz J, Frahm J (2014): Real-time magnetic resonance imaging of cardiac function and flow—recent progress. *Quant Imaging Med Surg* 4, 313–329

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Steinmetz für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine enge Betreuung und Unterstützung. Auch den beiden MTAs Tanja Otto und Ulrike Köchermann gilt mein großer Dank für ihre Geduld und Hilfe. Dr. Seehase möchte ich für die gute Einführung in das Thema danken.

Lebenslauf

Ich, Thomas Stümpfig, wurde am 27.11.1990 als zweites Kind meiner Eltern Leonhard und Vanessa Stümpfig in München geboren. Von 1997 bis 2001 besuchte ich die Grundschule Wörthsee, danach machte ich im Carl-Spitzweg-Gymnasium in Germering-Unterpfaffenhofen mein Abitur, das ich 2010 bestand. Nach der Schule machte ich ein freiwilliges soziales Jahr in einem Hilfsprojekt in Argentinien. Ab 2011 studierte ich Medizin an der Victor-Babes-Universität Timisoara in Rumänien, bis ich nach zwei Jahren das Physikum bestand. Ab Oktober 2013 verbrachte ich ein Semester an der Ludwig-Maximilians-Universität München, danach wechselte ich an die Georg-August-Universität Göttingen. 2016 begann ich dort in der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung im MRT“ meine Promotionsarbeit unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Steinmetz (Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin). Für ein Semester erhielt ich für meine Arbeit ein Doktoranden-Stipendium des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK).

Mein Praktisches Jahr verbrachte ich zu einem Drittel in der Chirurgie in Sri Lanka, den Rest absolvierte ich in München im Klinikum Bogenhausen (Innere Medizin) und in der Frauenklinik Taxisstraße (Frauenheilkunde). Mein mündliches Examen bestand ich im November 2018.