

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Kernspintomographisch gemessene regionale Radialgeschwindigkeiten
des Myokards nach Operation einer Fallot'schen Tetralogie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Adrian Obladen
aus Tübingen

Datum der Promotion:

22.06.2014

Meinem Vater Michael Obladen
in Dankbarkeit und Verehrung

Inhaltsverzeichnis:

1. Abkürzungen	V
2. Abstrakt deutsch und englisch	1
3. Einleitung	4
3.1. Das Myokard bei der operierten Fallot'schen Tetralogie	4
3.2. Magnetresonanztomographie zur Diagnostik angeborener Herzfehler	5
4. Fragestellung	7
5. Methoden	7
5.1. Magnetresonanztomographie	7
5.1.1. Multislice-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen	8
5.1.2. Gradienten-Echo-Sequenzen	8
5.1.3. Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie	8
5.2. Datenakquisition	9
5.2.1. Regions of Interest	10
5.2.2. Segmentierung	11
5.2.3. Optimierung	12
5.3. Auswertung	16
5.3.1. Absolute Geschwindigkeiten	16
5.3.2. Globale und Zyklus-spezifische Geschwindigkeit	17
5.3.3. Septumbewegung	17
5.4. Statistik	18
6. Patienten und Kontrollgruppe	19
6.1. Patienten und Untergruppenbildung	19
6.2. Kontrollgruppe	20
6.3. Ventrikelfunktion	20
6.4. Pulmonalinsuffizienz	21
7. Ergebnisse	23
7.1. Realisierbarkeit der myokardialen Geschwindigkeitsmessung	23
7.2. Globale Bewegungsgeschwindigkeit	23
7.3. Korrelation der linksventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion	24
7.4. Korrelation der linksventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen	25
7.5. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der Systole (S-Welle)	26
7.6. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der frühen Diastole (E-Welle)	26
7.7. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der späten Diastole (A-Welle)	27

7.8. Korrelation der rechtsventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion	28
7.9. Korrelation der rechtsventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen	31
7.10. Korrelation der rechtsventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der rechtsventrikulären Muskelmasse	33
7.11. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der Systole (S-Welle)	34
7.12. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der frühen Diastole (E-Welle)	34
7.13. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der späten Diastole (A-Welle)	35
7.14. Untergruppen-Betrachtung für den rechten Ventrikel	36
7.15. Pulmonalinsuffizienz und linker Ventrikel	43
7.16. Pulmonalinsuffizienz und rechter Ventrikel	45
7.17. Septumbewegung physiologisch / paradox	47
7.18. Alter und Geschlecht	53
8. Methodendiskussion	54
8.1. Magnetresonanztomographie / Reproduzierbarkeit	54
8.2. Retrospektives gating	55
8.3. Datenerhebung mit dem Cardiac Tool	55
8.4. Messbarkeit der Myokard-Geschwindigkeiten	56
8.5. Vergleichbarkeit von MRT- und TDI-Geschwindigkeiten	56
9. Ergebnisdiskussion	57
9.1. Linker Ventrikel	58
9.2. Rechter Ventrikel	59
9.3. Myokardiale Geschwindigkeit	61
9.3.1. Radiale MRT-Messung bei Herzgesunden	62
9.3.2. Longitudinale MRT-Messung bei Herzgesunden	64
9.3.3. Radiale MRT-Messung bei TOF-Patienten	65
9.3.4. Longitudinale MRT-Messung bei TOF-Patienten	66
9.3.5. Tissue-Doppler Messung bei TOF-Patienten	68
9.4. Pulmonalinsuffizienz / Rergurgitation	70
9.5. Septumbewegung	72
9.6. Alter und Geschlecht	73
9.7. Schlußfolgerungen	74
10. Zusammenfassung	75
11. Literaturverzeichnis	77
12. Eidesstattliche Erklärung, Lebenslauf, Danksagung	85

1. Abkürzungen

A	Spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit
AW	Aussenwand
AX	Apexnah
AXX	Absoluter Apex
BA	Basis
E	Frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
GE	Gradienten-Echo-Sequenz
k.A.	keine Angabe
LV	Linker Ventrikel
m	Mittelwert
MM	Mediales Myokard
mm	Muskelmasse
MPI	Myocardial Performance Index
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
PI	Pulmonalklappen-Insuffizienz
PR	Pulmonale Regurgitation
ROI	Region of Interest
RV	Rechter Ventrikel
S	Systolische Spitzengeschwindigkeit
SD	Standardabweichung
Sept	Septum
TDI	Tissue Doppler Imaging
TOF	Tetralogy of Fallot
TPM	Tissue Phase Mapping

2. Abstrakt

2.1. Deutsche Version

Einleitung: Patienten mit totalkorrigierter Fallot'scher Tetralogie (TOF) leiden im Erwachsenenalter unter Dilatation des rechten Ventrikels sowie Myokardhypertrophie. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der myokardialen Wandgeschwindigkeit bei 38 Patienten (Alter: $21,0 \pm 13,5$ J) mit korrigierter TOF mit der magnetresonanztomographischen 3D-Phasenkontrasttechnik. Als Kontrollgruppe dienten 13 herzgesunde Kontrollpersonen (Alter: $21,5 \pm 6,2$ J).

Methodik: Mit einem Gyroscan ACS-NT mit 1,5 T wurden myokardiale Radialgeschwindigkeiten in Phasenkontrasttechnik bestimmt. Es wurden in 12 definierten regions of interest die absolute Radialgeschwindigkeit beider Ventrikel während der S-, E- und A-Welle gemessen. Die Auswertung erfolgte mit dem CardiacTool des Programmes MatLab.

Ergebnisse: Die mittlere globale Radialgeschwindigkeit aller Regionen betrug in der Systole bei Patienten / Kontrollgruppe $2,91 \pm 1,21$ / $3,63 \pm 1,37$ cm/s ($p < 0,001$). In der Frühdiastole fand sich mit $3,19 \pm 2,01$ / $3,05 \pm 1,07$ cm/s kein signifikanter Unterschied. In der Spätdiastole waren die Geschwindigkeiten bei den Patienten niedriger als in der Kontrollgruppe ($2,18 \pm 1,27$ / $2,72 \pm 1,22$ cm/s, $p < 0,001$).

Am linken Ventrikel waren systolisch die meisten regionalen Geschwindigkeiten der TOF-Patienten niedriger als in der Kontrollgruppe (signifikant an medialer und apikaler Außenwand). In der Früh- und Spätdiastole waren die mediale und basisnahe Außenwand langsamer als in der Kontrollgruppe.

Am rechten Ventrikel waren systolisch alle regionalen Geschwindigkeiten der Patienten niedriger als die der Kontrollgruppe (signifikant am apexnahen Septum, und dem Apex der Außenwand). In der Spätdiastole war bei den TOF-Patienten die Geschwindigkeit durchgehend niedriger als in der Kontrollgruppe, (signifikant am absoluten Apex des Septums). Mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels korrelierte die Geschwindigkeit des apexnahen Septums in der frühen Diastole (R_s 0,45, $p=0,009$) und die der medialen Außenwand in der späten Diastole (R_s 0,36, $p=0,039$).

Patienten mit hohem enddiastolischen Volumen (EDV) zeigten höhere Geschwindigkeiten als Patienten mit niedrigem EDV (nicht signifikant).

Bei Pulmonalinsuffizienz fand sich in vielen Regionen beider Ventrikel eine Geschwindigkeitsverlangsamung, in der E-Welle am rechten Ventrikel jedoch eine Beschleunigung. Eine paradoxe Septumbewegung fand sich bei drei Patienten. Jüngere Patienten (1-18 Jahre) hatten signifikant höhere myokardiale Globalgeschwindigkeit als Patienten >18 Jahre. Signifikante Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht.

Diskussion und Schlußfolgerungen: Die 3D-Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie eignet sich dazu, regionale Myokard-Funktionsstörungen am beider Ventrikel zu erkennen. Die Bereiche der Gewebeschädigung bei Patienten mit TOF finden sich an der medialen und basisnahen Außenwand des linken, und an den apexnahen Septum- und Außenwandabschnitten des rechten Ventrikels. Die Auswertung der 3D-Phasenkontrastbilder ist noch zeitaufwendig und insbesondere bei hypertrophierten Ventrikeln ungenau.

2.2. Englische Version

Background: Patients with Tetralogy of Fallot (TOF) suffer after correction from dilatation of the right ventricle and hypertrophy during adult age. The aim of this study was to examine myocardial velocities in 38 patients (age: 21.0 ± 13.5 J) with corrected TOF with 3D-phase-contrast-MRI. The absolute radial velocity was evaluated in both ventricles (13 healthy controls; age: 21.5 ± 6.2 J).

Methods: Radial velocities were determined with a Gyroscan ACS-NT (1.5 T) with phasecontrast-technique. 12 Regions of interest were defined. Velocities were measured in S-, E- and A-wave. Results were calculated with the CardiacTool by MatLab.

Results: Systolic mean global velocities of all regions in patients / controls were 2.91 ± 1.21 / 3.63 ± 1.37 cm/s ($p < 0.001$). During the early diastole there was no difference: 3.19 ± 2.01 / 3.05 ± 1.07 cm/s. During the late diastole velocities in patients were slower than in controls: 2.18 ± 1.27 / 2.72 ± 1.22 cm/s, $p < 0.001$.

Most left-ventricular systolic velocities were slower in patients than in controls, which was significant at the medial and apical exterior wall. During the early and late diastole medial and basal exterior wall velocities were slower than in controls.

All right-ventricular systolic velocities were slower in patients than in controls. This was significant at the apex-close septum and the apex of the exterior wall. All right-ventricular

late diastolic velocities were slower than in controls, which was significant at the absolute apex of the septum. There was a positive correlation of enddiastolic volume of the right ventricle with velocities in the apex-close septum in early diastole (R_s 0.45, $p=0.009$) and in the medial exterior wall in late diastole (R_s 0.36, $p=0.039$).

Patients with high enddiastolic volume (EDV) showed higher velocities than patients with low EDV (not significant).

In pulmonary valve insufficiency velocities were slower in many regions of both ventricles but higher during the E-wave.

Paradox septal movement was observed in three patients. Younger patients (1-18 years) had significant higher velocities than patients > 18 years of age. No gender differences were observed.

Discussion and conclusions: 3D-phase-contrast-MRI is useful to detect regional myocardial dysfunction in both ventricles. Areas of dysfunction in patients with TOF are the medial and basal exterior wall of the left and apex-close septal and the exterior wall areas of the right ventricle. Analysis of 3D-phase-contrast-pictures is still time-consuming and inaccurate especially in hypertrophied ventricles.

3. Einleitung

3.1. Das Myokard bei der operierten Fallot'sche Tetralogie

Jenseits des Säuglingsalters ist die Fallot'sche Tetralogie (TOF) einer der häufigsten angeborene Herzfehler. Die Inzidenz beträgt 4,2 pro 10000 Lebendgeborene [42]. Der Begriff Tetralogie kommt von vier Grundelementen, aus denen diese Fehlbildung besteht: Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose, Hypertrophie des rechten Ventrikels und dem Septumfirst "überreitende" Aorta. Die Bezeichnung geht auf den Marseiller Arzt Etienne-Louis Arthur Fallot zurück, der die Fehlbildung 1888 in sechs Artikeln detailliert charakterisierte [22]. Die typische Tetralogie war jedoch schon vorher unter anderem 1673 von Nils Stenson [57] und 1777 von Eduard Sandifort [75] beschrieben worden.

In Deutschland wird ein Drittel der Fälle von TOF pränatal diagnostiziert [54]. Die Therapie der Wahl ist die komplette Korrekturoperation mit Normalisierung der Lungenperfusion. Der Herzchirurg verschließt den Ventrikelseptumdefekt und rekonstruiert den rechtsventrikulären Ausflusstrakt, eventuell auch mit Hilfe eines Klappenersatzes oder einer Erweiterungsplastik. Mit der seit den 80er Jahren üblichen Totalkorrektur erreichen nahezu alle Patienten das Erwachsenenalter in normaler Lebensqualität [70] [63]. Allerdings haben viele Patienten mit TOF eine mehr oder minder bedeutende Pulmonalklappeninsuffizienz oder Reststenose. Eine langfristige pulmonale Regurgitation führt zu Volumenüberlastung des rechten Ventrikels, Dilatation, Rechtsschenkelblock [10] und Arrhythmie und kann sogar zu Todesfällen führen [88]. Unter 178 Erwachsenen mit operierter TOF fanden Gatzoulis et al. 21 Jahre nach der Operation 9 Fälle anhaltender Tachykardie und vier Todesfälle [29] [64]. Die Hälfte der untersuchten Patienten hatte eine verlängerte QRS-Dauer. Fragmentierte EKGs, die Bezirke verlangsamer Reizleitung anzeigen, wurde vom Ausflusstrakt [21] und von der Wand des rechten Ventrikels [19] abgeleitet. Auch Ventrikulotomie-Narbe [43] und Ausflusserweiterungs-patch [21] sind Prädilektionsstellen einer blockierten Reizleitung. Arrhythmien sind seltener, wenn die TOF frühzeitig operativ korrigiert wurde [44]. Die rezente Multizenterstudie von Khairy et al. fand unter 556 Patienten mit operierter TOF im Alter von 37 ± 12 Jahren eine Rate von 43 % anhaltender Arrhythmien; die Patienten waren im medianen Alter von 5 Jahren operiert worden [50].

Auch der linke Ventrikel zeigt bei der operierten TOF eine eingeschränkte Belastbarkeit, wie Roest et al. bei asymptomatischen Patienten zeigen konnte [74] [2] [52]. Am ehesten resultiert diese aus veränderter metabolischer Reaktion infolge der chronischen Überlastung.

Eine paradoxe Septumbewegung ist nach Operation einer TOF nicht selten: Das Ventrikelseptum bewegt sich während der Systole nicht wie üblich auf das Zentrum des linken, sondern auf das des rechten Ventrikels zu. [4]. Eine Endokarditisprophylaxe muss lebenslang erfolgen. Bis in die frühen 90er Jahre wurden die Kinder jenseits des ersten Lebenshalbjahres operiert, da man bei jungen Säuglingen eine erhöhte Operationsmortalität fürchtete [41]. Gegebenenfalls wurde mit dem Ziel einer späteren Korrekturoperation eine palliative aortopulmonale Shuntoperation vorgeschaltet. Seit 1995 hat sich die Frühoperation im Alter von 3-5 Lebensmonaten mehr und mehr durchgesetzt [81]. Bei Korrektur erst im Erwachsenenalter bleibt der rechte Ventrikel funktionsgestört [7].

Bei vielen TOF-Patienten wird ein Ersatz der stark veränderten und insuffizienten Pulmonalklappe nötig, vor allem, wenn eine starke operative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflustraktes vorgenommen wurde. Die Ersatzklappen haben aber derzeit nur eine Lebensdauer von 8-13 Jahren. Es stellt sich also die Aufgabe, den Klappenersatz einerseits möglichst spät, oder jedenfalls nicht prophylaktisch vorzunehmen. Andererseits darf mit dem Klappenersatz auch nicht solange gewartet werden, bis eine irreversible Schädigung des rechten Ventrikels eingetreten ist [93] Zunehmend wird als Indikation zum Klappenersatz ein enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels von über $150-160 \text{ ml/m}^2$ verwendet [82] [51] [84]. Moderne Bildgebung könnte jedoch differenziertere diagnostische Parameter zur Verfügung stellen, besonders bei einer fokalen Schädigung im Bereich des rechten Ventrikels.

3.2. Magnetresonanztomographie zur Diagnostik angeborener Herzfehler

Die Kernspintomographie konnte sich in der morphologischen Diagnostik kardiovaskulärer Fehlbildungen neben der Echokardiographie als Standardverfahren etablieren, da sie nichtinvasiv, strahlenfrei, hochauflösend und sehr zuverlässig ist. Zum "Goldstandard" [36] wurde sie während der letzten zehn Jahre, da sie über die Abbildung der anatomischen Situation und die Messung der Strömungsverhältnisse hinaus funktionelle Diagnostik [25] und objektive Messungen ermöglicht, die die Echokardiographie nicht oder nur eingeschränkt leistet. Hier ist in erster Linie die quantitative Messung der pulmonalen

Perfusion und die pulmonale Regurgitationsfraktion zu nennen [83]. Während die Funktionsparameter des kugeligen linken Ventrikels 2-D-echokardiographisch gut bestimmbar sind, stellt der bogenförmige rechte Ventrikel kompliziertere Anforderungen an die Untersuchung. Ejektionsfraktion, systolische und enddiastolische Ventrikelvolumina des rechten Ventrikels [88] oder pulmonale Regurgitation [92] sind besser, die Muskelmasse fast ausschließlich magnetresonanztomographisch zu bestimmen [90]. Helbing et al. konnten zeigen, dass die magnetresonanztomographische Funktionsdiagnostik des rechten Ventrikels weniger von der Ventrikelgeometrie beeinträchtigt wird als die echokardiographische Funktionsdiagnostik [39]. Für die Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie ist jedoch gerade die Evaluation des rechten Ventrikels von besonderem Interesse. Die quantitative Bewertung der Torsion bei der paradoxen Bewegung des Ventrikelseptums [4] und die Messung der Bewegungsgeschwindigkeit definierter Myokard-Areale in Richtung auf das Ventrikelzentrum [25] [55] [38] sind ebenfalls Domänen der MRT-Untersuchung.

Die Phasenkontrasttechnik wird schon lange zur MR-Flussmessung eingesetzt [72] [90]. Durch Reduktion der maximalen, sogenannten "encoded velocity" kann diese Technik nicht nur zur kardialen Flussmessung, sondern auch zur Ermittlung von kardialen Wandgeschwindigkeiten eingesetzt werden. In den letzten Jahren erfolgte dies vor allem durch die Arbeitsgruppe um Jung, Markl und Föll [46]. Bei der Phasenkontrasttechnik wird ein zusätzlicher Gradient verwendet, um eine Geschwindigkeitskodierung der Bilder zu erhalten. Anders als der Tissue Doppler, der abhängig vom Dopplerwinkel nicht alle Herzareale erfassen kann, ist diese Technik unabhängig vom Untersucher und kann grundsätzlich unabhängig von einem Untersuchungswinkel alle Bewegungsrichtungen sämtlicher Herzareale messen.

Die auf besseres Verständnis der Myokardfunktion gerichtete Entwicklung der Kernspinresonanztomographie ist in dynamischem Fortschritt und wurde bereits während der hier vorliegenden Untersuchung weiter modifiziert. So konnten durch höhere Auflösung und automatische Grenzflächenerkennung die Zuverlässigkeit weiter erhöht und der Aufwand reduziert werden [28]. Einen Vorschlag zur Standardisierung der Segmentierung und zur Nomenklatur hat die American Heart Association 2002 gemacht [15].

4. Fragestellung

Ziel dieser Dissertation war die Überprüfung der radialen Wandgeschwindigkeit des Myokards bei Patienten mit totalkorrigierter Fallot'scher Tetralogie mit Hilfe der magnetresonanz-tomographischen 3D-Phasenkontrasttechnik. Aufgrund des spiraligen Aufbaus der Muskelfasern führt das Herz eine komplexe Schraub- oder Wringbewegung aus, deren Richtung für jede region of interest nur für einen kurzen Moment aussagekräftig ist. Daher sollte die absolute myokardiale Geschwindigkeit der linken und der rechten Ventrikelwand getrennt ausgewertet werden und eine Evaluation der radialen Myokardgeschwindigkeit sowohl global als auch regional differenziert erfolgen. Aufmerksamkeit galt auch den Besonderheiten bei Pulmonalinsuffizienz, bei paradoxer Septumbewegung und bei Geschlechtsunterschieden. Die Daten waren mit einer Kontrollgruppe herzgesunder Probanden zu vergleichen.

Als Hypothese erwarteten wir anhand der Studienlage eine im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte Geschwindigkeit des Myokards und erhofften uns durch die regional differenzierte Betrachtung neue Erkenntnisse über lokal unterschiedliche Ausprägung der Herzinsuffizienz.

5. Methoden

5.1. Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden in Rückenlage an einem Hochfeld-MRT unter Verwendung einer Oberflächenspule mit 1,5 Tesla (Gyrosan ACS-NT, PowerTrak 6000, Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktionsparameter und die Klassifikation von Schweregraden der Pulmonalinsuffizienz waren durch Fachärzte der Klinik für Strahlenheilkunde erfolgt und wurden für diese Arbeit übernommen. Die Untersuchung der Patienten fand während der Jahre 2001-2004, die der Kontrollgruppe im Jahre 2007 mit unveränderter Technik statt. Die gesamte Untersuchung dauerte 45 Minuten pro Patient bzw. Kontrollperson. Die Methodik ist eingehend von Gutberlet beschrieben [37].

5.1.1. Multislice-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (SE)

Zur anatomischen Orientierung wurden Multislice-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen transversaler Schnitfführung vom Abgang der supraaortalen Gefäße bis zur Herzbasis durchgeführt (TR=545 ms, TE=11 ms, Turbofaktor=5, Field of view=250:1,8, Schichtdicke=4 mm, Matrix=203:256) in EKG-Triggerung und Atemanhaltetechnik (10-30 s). Bei der Spin-Echo-(SE)-Methode erfolgt die Anregung der Protonen mit einem 90°-, gefolgt von einem 180°-Impuls. Fließendes Blut welches „durch die Schichtebene hindurch“ mit einer hohen Geschwindigkeit fließt führt zu keinem Signal, da die Zeit zur Relaxation und Signalausendung der angeregten Spins in der Schichtebene in der Regel nicht ausreicht (black-blood-Technik). Langsam oder in der Schichtebene fließendes Blut kann jedoch ebenfalls als „Flussartefakt“ zu Signalen führen.

5.1.2. Gradienten-Echo-Sequenzen (GE)

Zur Akquirierung von Volumen- und Flußdaten wurde eine Gradienten-Echo-(GE)-Sequenz-MRT durchgeführt. Dabei wurden balancierte Fast-Field-Echo-Sequenzen in der kurzen Achse, in der langen Achse im Zweikammerblick und im Vierkammerblick aufgenommen. Diese Technik nutzt die Gleichgewichtsmagnetisierung, so dass alle Gradienten symmetrisch sind. Zur Volumetriemessung wurde eine schnelle Gradienten-Echo-Sequenz (TR=14 ms, TE=2,6 ms, Flip-Winkel=20°, 24 Phasen pro Herzzyklus, Schichtdicke=8 mm, Matrix=128:256) mit retrospektivem gating in Multislice-Multiphasen-Technik angefertigt. Die 2D-Flussmessungen zur Ermittlung der Regurgitationsfraktion über der Pulmonalklappe wurden mit einer speziellen flusssensitiven Gradienten-Echo-Sequenz unter Verwendung von Phasenkontrasttechnik (TR=20 ms, TE=7,1 ms, Flip-Winkel=30°, Vmax=2-4 m/s (in Abhängigkeit von der zu erwartenden max. Flussgeschwindigkeit), Schichtdicke=3 mm, Matrix=96:228) ebenfalls unter Verwendung von retrospektivem Gating durchgeführt.

5.1.3. Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

Zur Ermittlung der Wandgeschwindigkeiten wurde die unter 4.1.2 beschriebene Sequenz abgewandelt und als 3D Sequenz akquiriert, um Wandgeschwindigkeiten in allen drei Raumrichtungen bestimmen zu können. Mit der Phasenkontrasttechnik können durch

Einsatz eines symmetrischen bipolaren Gradienten Geschwindigkeiten gemessen werden, da die entstehenden Phasenverschiebungen proportional zur Geschwindigkeit sind. Um die langsameren Geschwindigkeiten der kontrahierenden Wand zu erfassen wurde die maximale „encoded velocity“ (V_{enc}) mit 10-15 cm/s verwendet, sollen die schnelleren Blutflussgeschwindigkeiten gemessen werden, verwendet man ein V_{enc} zwischen 100-200 cm/s

So können Blutvolumen und Blutfluss gemessen werden, wobei zusätzlich zum GE-Magnitudenbild geschwindigkeitskodierte, sogenannte Phasenbilder entstehen.

Die Sequenz zur Phasenkontrastflussmessung des Blutflusses wurde als 3D-Sequenz auf die Herzmuskelgeschwindigkeit angewendet und die myokardialen Wandgeschwindigkeiten in den Ebenen anterior-posterior (longitudinal), feet-head (transversal) und rechts-links (radial) gemessen. Für jede Phase des Herzzyklus entstand ein „anatomisches“ Magnitudenbild und drei „flusskodierende“ Phasenkontrastbilder in den genannten Raumrichtungen (insgesamt 18 pro Herzzyklus). Für die vorliegende Untersuchung wurde nur die radiale Bewegungsrichtung (in Richtung auf das Ventrikelzentrum) ausgewertet, da sie regional unterschiedliche myokardiale Funktionseinschränkungen am deutlichsten anzeigt [53].

5.2. Datenakquisition

Die Auswertung der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographien erfolgte mit der Software CardiacTool (Version 1.1, B. Jung et al., Institut für medizinische Physik, Univ. Freiburg) innerhalb von Matlab (The Mathworks, Natick, MA). Mit diesem Programm können unter anderem die Radialgeschwindigkeiten aus einem Phasenkontrast-MRT eines zuvor segmentierten Myokardbereiches gemessen werden. Die sortierten MRT-Daten wurden in das Programm CardiacTool importiert, wobei die Einstellungen „transversal“ für die genutzte Schnittebene bei den MRT-Aufnahmen und „Magnitude+Vxyz“ gewählt wurden, wodurch alle vier Bilder pro Zyklus eingelesen wurden. Anschließend wurde ein Marker in das Zentrum des linken oder rechten Ventrikels der Originalmagnitudenbilder gesetzt und ein Zoom (128x128) genutzt, um eine exaktere Segmentierung zu ermöglichen. Es erfolgte die Anpassung der im MRT verwendeten Enkodiergeschwindigkeit (10 oder 15 cm/s).

5.2.1. Regions of Interest

Der zu untersuchende Bereich erstreckte sich vom Ansatz der atrioventrikulären Klappen über das Septum bzw. die freie Außenwand bis zur Spitze. In Anlehnung an die Empfehlungen der American Heart Association [15] wurden in der horizontalen langen Achse die Außenwand des linken Ventrikels und das Ventrikelseptum in je 4 Abschnitte unterteilt: Basisnahe (BA), Mittleres (mediales) Myokard (MM), Apexnahe (AX) und absolute Herzspitze (AXX). Analog wurde für den rechten Ventrikel verfahren, sodass das Septum zweimal gemessen wurde, einmal in der Bewegung auf das Zentrum des linken Ventrikels und einmal in Bewegung auf das des rechten Ventrikels. Abb. 1 zeigt die resultierenden 12 regions of interest (ROI).

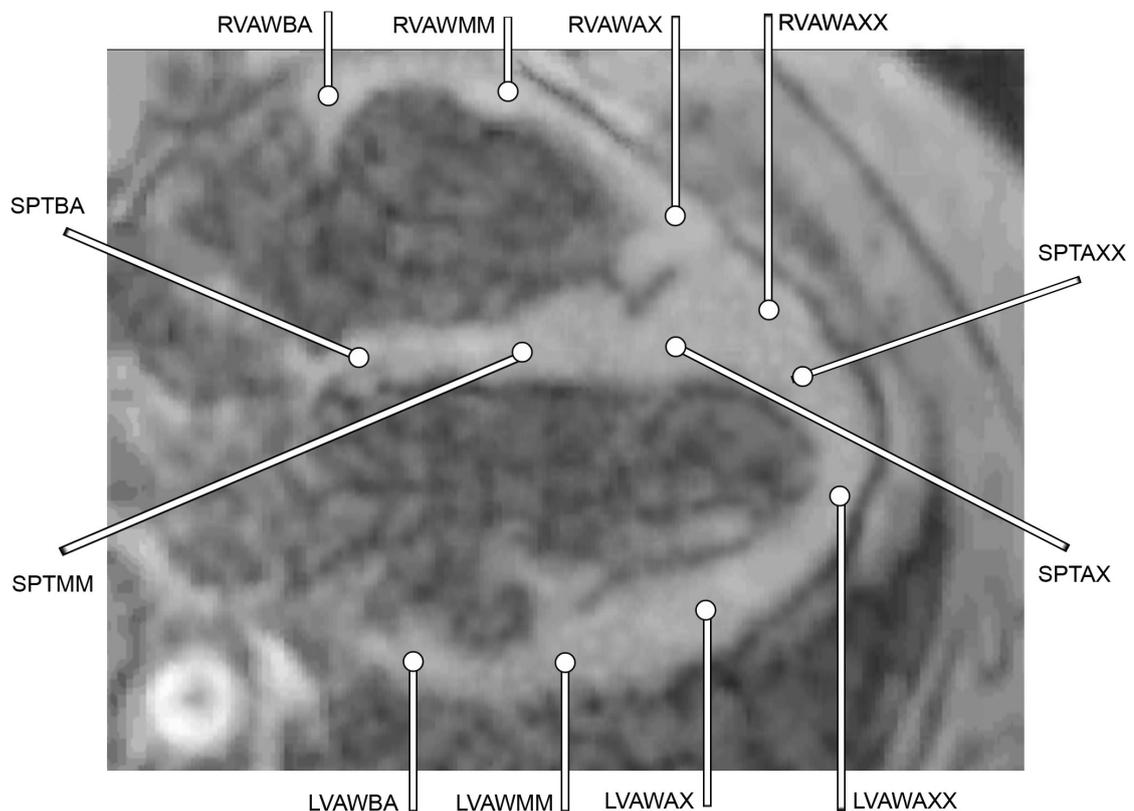


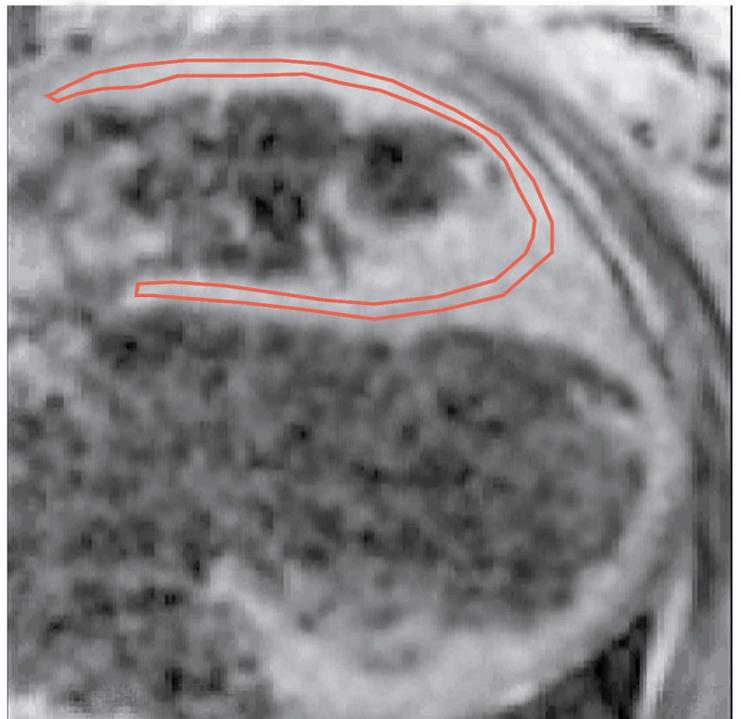
Abb. 1: Black-blood fast spin MRT-Vierkammerblick bei einer herzgesunden Kontrollperson (C8m). Darstellung in der Diastole. Die absolute myokardiale Geschwindigkeit wurde an 12 definierten Punkten des Herzmuskels (ROI, Regions of interest) gemessen: LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; AW, Außenwand; SPT, Septum; BA, basis; MM, medial; AX, apexnah; AXX, absoluter Apex.

5.2.2. Segmentierung

Die Segmentierung erfolgte unter der View Type-Einstellung „Magnitude“, also im anatomischen Magnitudenbild. Anschließend wurden jeweils beim linken Ventrikel mit Septum und getrennt davon beim rechten Ventrikel mit Septum das Myokard (endo- und epikardiale Grenze) mit einzelnen Punkten umfahren, welche vom Programm zu einer durchgehenden Linie verbunden wurden. Diese definierte den Myokardbereich, der bei der Geschwindigkeitsanalyse betrachtet werden sollte.

Um eine "Kontamination" mit Flussartefakten endokardial und mit Bewegungsartefakten epikardial zu vermeiden, wurde bei der Segmentierung im CardiacTool mit der Option „Epi-Border Pixels remove“ und „Endo-Border Pixels remove“ gearbeitet. Bei dieser Einstellung blendet das Programm die Pixel auf der eingefügten Segmentationslinie sowohl auf epikardialer als auch endokardialer Seite aus und berücksichtigt diese daher nicht in der folgenden Auswertung. Neben der „remove“-Einstellung im Programm wurde die Segmentierung in der freien Außenwand und dem Septum mittig mit einem möglichst schmalen segmentierten Bereich vorgenommen (Abb. 2).

Abb. 2: Black-blood fast spin MRT-Vierkammerblick bei einer Patientin mit totalkorrigierter Fallot'scher Tetralogie (P3w) mit vermehrter rechtsventrikulärer Trabekulierung und Muskelmasse (98 g/m^2) und leicht eingeschränkter Funktion des rechten Ventrikels (EDVRV 102 ml/m^2). Darstellung in der Diastole. Die manuell vorgenommene Abgrenzung des RV-Myokard (rote Linie) stellt sicher, dass Muskelwand- und nicht Blutstrom-Geschwindigkeiten gemessen werden.



Papillarmuskeln waren nicht eingeschlossen. Es zeigte sich, dass kleinere Messbereiche genauere Werte liefern als ein größeres Areal. Die Segmentierung des Septums umfasste möglichst genau (anhand optischer Einschätzung) den gleichen Bereich bei beiden Ventrikeln. Die Ventilebene wurde durch maximal enge Segmentation in ihrem Einfluss auf die Gesamtradiageschwindigkeit auf ein Minimum begrenzt. Patienten oder Regions of interest, bei denen wegen zu geringen Kontrastes keine eindeutige Segmentierung gelang, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

5.2.3. Optimierung

Eine präzise Segmentierung des Myokards ohne Einbeziehung umliegender Strukturen oder strömenden Blutes ist Grundvoraussetzung für eine valide Messung der Myokardgeschwindigkeit. Die Segmentierung konnte schwierig oder fehlerhaft sein, wenn die Wand des rechten Ventrikels nicht wie bei TOF üblich hypertrophiert oder stark trabekularisiert war, sondern besonders dünn, insbesondere bei zusätzlicher Ventrikeldilatation. Auch Flussartefakte durch langsamen Blutfluss im Trabekelwerk des hypertrophierten RV konnten eine valide Messung zunichte machen (Abb. 3).

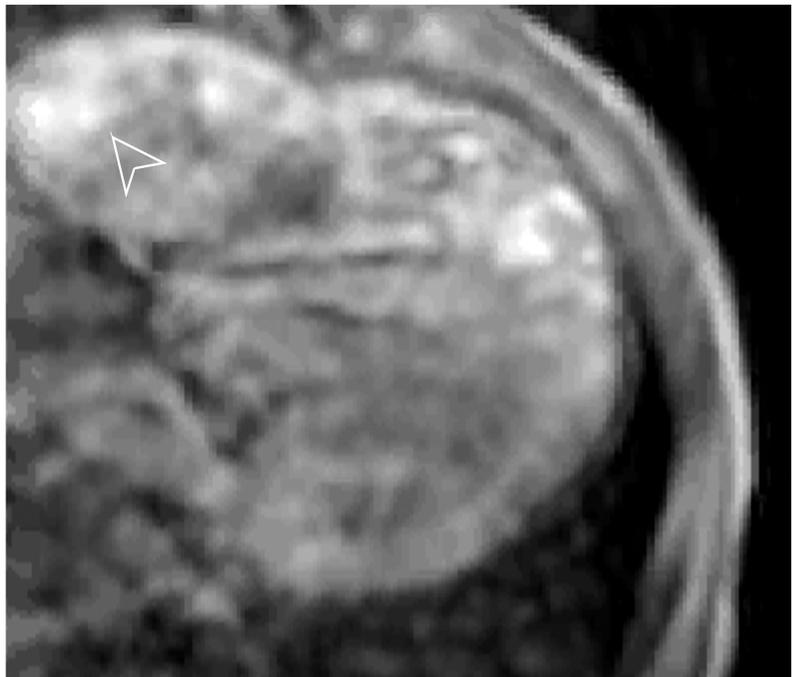


Abb. 3: Flussartefakte durch langsamen Blutfluss im hypertrophierten Trabekelwerk (Pfeil) machen die Messung während der Diastole in der basisnahen Außenwand unmöglich (P33w).

Darüber hinaus wurden Segmentierung und Messrichtung mit folgenden Strategien und Werkzeugen retrospektiv überprüft und ggf. korrigiert:

MovieTool: Die Sichtung des Magnituden-Bildmaterials mittels der „Movietool“-Option des CardiacTools und eFilm ermöglichte meist eine sichere Identifikation des Myokards. Das Programm eFilm lag in der Version eFilm Workstation 1.8.3 vor und ermöglichte das Ansehen von DICOM-Images. Zusätzlich bot die „Movietool“-Option im CardiacTool die Möglichkeit, die Bewegung des Myokards als Filmsequenz ansehen und die Funktionalität des Muskelgewebes grob optisch einschätzen zu können.

Farbcodierung: Ein Diagramm der Ergebnisübersicht zeigte einen farblich kodierten Ventrikel, der anhand der Geschwindigkeit von langsam (grün) zu schnell (rot zum Zentrum, blau vom Zentrum weg) aufgeschlüsselt war (Abb. 4).

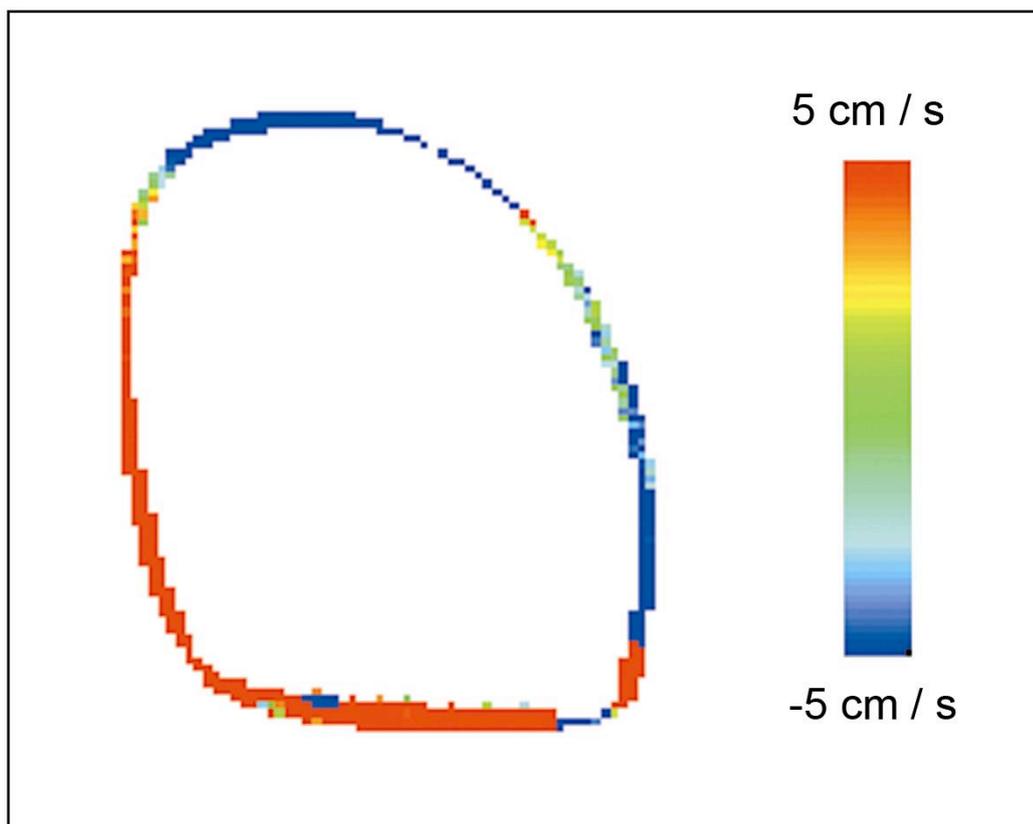


Abb. 4: Bestimmung der Radialgeschwindigkeit eines markierten Bereiches der Wand des linken Ventrikels mit dem Cardiac Tool während der Systole (S-Welle, Kontrollperson C9m): Die Farbe kodiert die Geschwindigkeitsrichtung; die Farbintensität ist proportional zur Geschwindigkeit der radialen Bewegung der Myokardwand (-5 bis +5 cm/sec)

Pfeildiagramm: Hier wurde eine Vektorgrafik für die Geschwindigkeitsrichtung der acht regions of interest des linken Ventrikels angezeigt. Die Länge der Vektoren entspricht der Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeitsrichtung des Herzmuskels entsprach der Pfeilrichtung. Abweichungen der Richtung, wie sie zum Beispiel durch eine Segmentierung im Ventrikel und dem dort vorhandenen Blutfluss entstehen, konnten erkannt und korrigiert werden. Für jedes Pixel wurde dabei ein Summenvektor aus den x- und y-Angaben berechnet und durch kleine schwarze Pfeile dargestellt. Der besseren Übersichtlichkeit dienten die großen blauen Pfeile (Abb. 5).

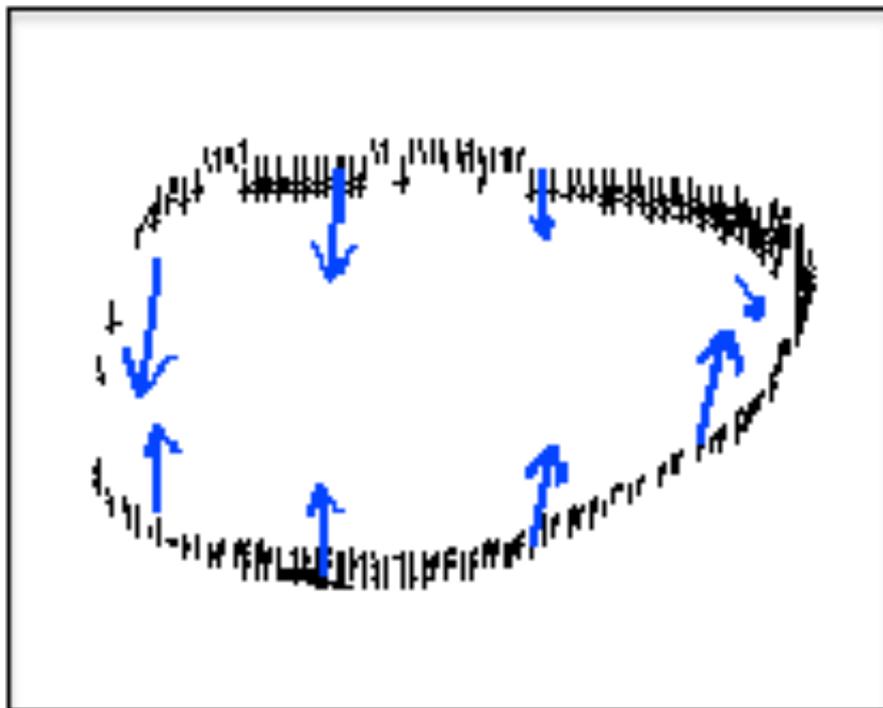


Abb. 5: Vektor-Graphik der Myokardbewegung des linken Ventrikels durch Geschwindigkeits-Pfeil-Diagramm (Kontrollperson C8m): Die Ursprünge der Pfeile entsprechen den acht definierten regions of interest, ihre Richtung zeigt die Bewegungsrichtung (hier in Phase 8, entsprechend der späten Systole/Übergang Diastole), die Länge der Pfeile ist proportional zur Geschwindigkeit. Das Pfeildiagramm erlaubt eine Überprüfung der Segmentierungs-Genauigkeit.

Phasenkodierung: Das verwendete Programm wurde für die Auswertung von Kurzachsenschnitten entwickelt. Wir akquirierten die Bilder allerdings im Vierkammerblick, um mit nur einer Datenakquisition (nur eine Schicht) eine größere Zahl

repräsentativer Anteile des ventrikulären Myokards beurteilen zu können. Um diese Daten auch auswerten zu können war gegebenenfalls eine Anpassung der Messrichtung jeder Phase des Herzzyklus nötig. Um korrekte radiale Geschwindigkeiten zu erhalten, war eine vertikale Phasenkodierung erforderlich. Erfolgte ein Teil der Messungen – wie bei unserer Untersuchung – in horizontaler Richtung, bestand die Möglichkeit, sowohl die x- und y-Daten zu vertauschen als auch die jeweiligen Vorzeichen zu verändern. Dadurch konnten im Nachhinein unsere horizontal ermittelten Parameter für das Programm messbar und auswertbar gemacht werden.

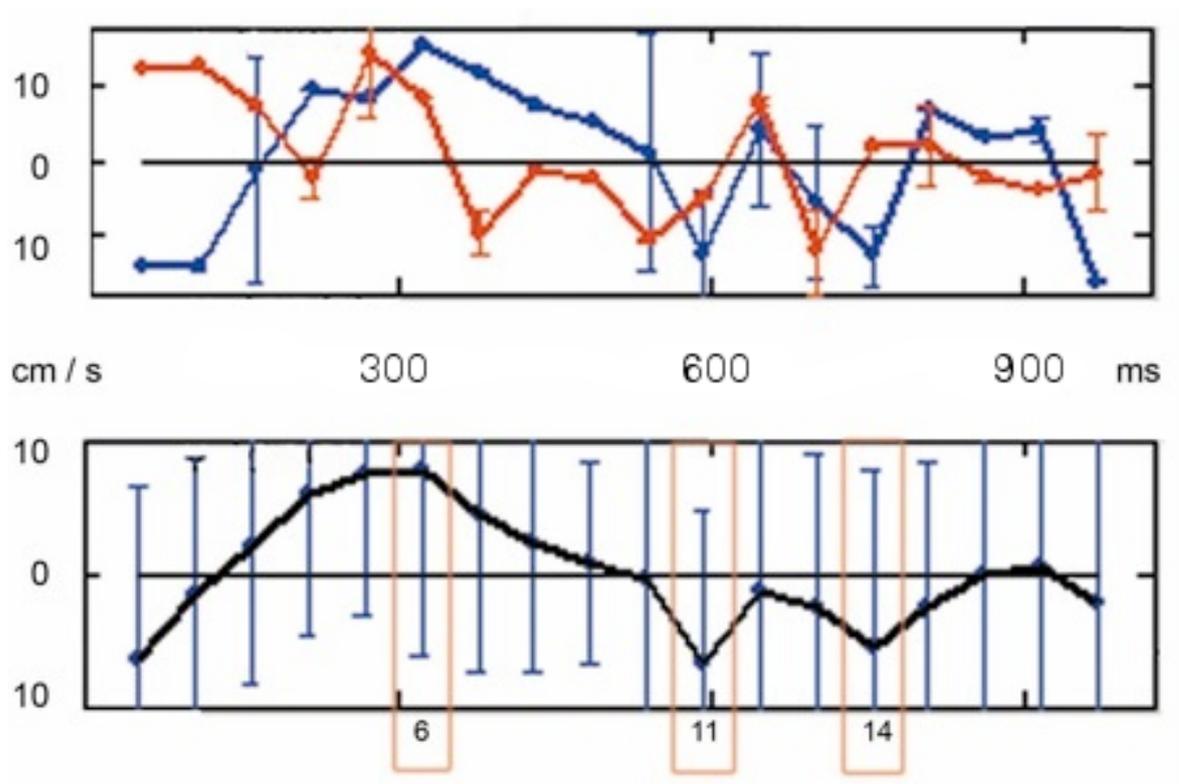


Abb. 6: Korrektur der Segmentierung durch retrospektives Gating mit dem Cardiac Tool: MATLAB-Darstellung der radialen Geschwindigkeiten (Richtung Ventrikelzentrum). Oben Rohdaten der Geschwindigkeit in cm/sec (hier: ROI-1=linker Ventrikel, Außenwand, absoluter Apex) zu den 18 Zeitpunkten eines vollständigen Herzzyklus, wobei die Skalierung der X-Achse programmbedingt nicht zu verwenden ist. Rot = Ventrikel-Außenwand; Blau = Septum. Unten: Geglättete Geschwindigkeiten über den gesamten linken Ventrikel, dargestellt für alle 18 Zeitpunkte des Herzzyklus. Die radialen Geschwindigkeitsmaxima (rot markiert) sind für die S-Welle bei Schnitt 6, die E-Welle bei Schnitt 11 und die A-Welle bei Schnitt 14 (Kontrollperson C9m).

Mittlere Radialgeschwindigkeit: Auch die mittlere Radialgeschwindigkeit, welche für den gesamten linken bzw. rechten Ventrikel (aller regions of interest) dargestellt wird (schwarze Linie im unteren Diagramm der Abb. 6), war ein orientierender Indikator für die richtige Geschwindigkeitskodierung, da sie eine grobe Einschätzung der Geschwindigkeitsmaxima und Geschwindigkeitsrichtung in Systole und Diastole ermöglichte.

5.3. Auswertung

5.3.1. Absolute Geschwindigkeiten

Es wurde mit absoluten radial gemessenen Geschwindigkeiten gearbeitet, um die Geschwindigkeitswerte besser vergleichen zu können.

Wegen eines großen Hintergrundrauschens wurden Geschwindigkeitswerte unter 1 cm/s von der Auswertung ausgeschlossen, was insbesondere die A-Welle betraf. Innerhalb des Cardiac-Tool wurden die segmentierten Bilder in das Result-Sheet geladen. Über die segmentierten Bilder wurde nun in der Phase maximaler Kontraktion eine tortenförmige Maske (24 Elemente) gelegt, die eine Auswahl der vier zur Beobachtung ausgewählten Bereiche ermöglichte (basisnah, mediales Myokard, apexnah und absoluter Apex). Es wurde jeweils ein Bereich, z.B. basisnaher Bereich, im Septum und in der Außenwand des gerade untersuchten Ventrikels gewählt und mittels ROI (region of interest) I und II markiert (Abb. 7). Anschließend erfolgte die Analyse bezüglich der Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeiten der gewählten Bereiche wurden bei allen Patienten in eine Excel-Datentabelle exportiert und im Verlauf auf Konsistenz verglichen. Dann wurden 3 Kurvengrafiken angezeigt, die in der Reihenfolge Rechts-Links, Anterior-Posterior, Feet-Head sortiert waren. Dort war jeweils die Geschwindigkeit für das Septum und die Außenwand über alle Phasen farblich getrennt aufgezeichnet. (blau = Septum, rot = Außenwand). Mit einer Schaltfläche konnten die Geschwindigkeitsdaten in eine Excel-Tabelle transferiert werden. Aus diesen Tabellen wurden im Vergleich mit dem Kurvenverlauf folgende Werte extrahiert:

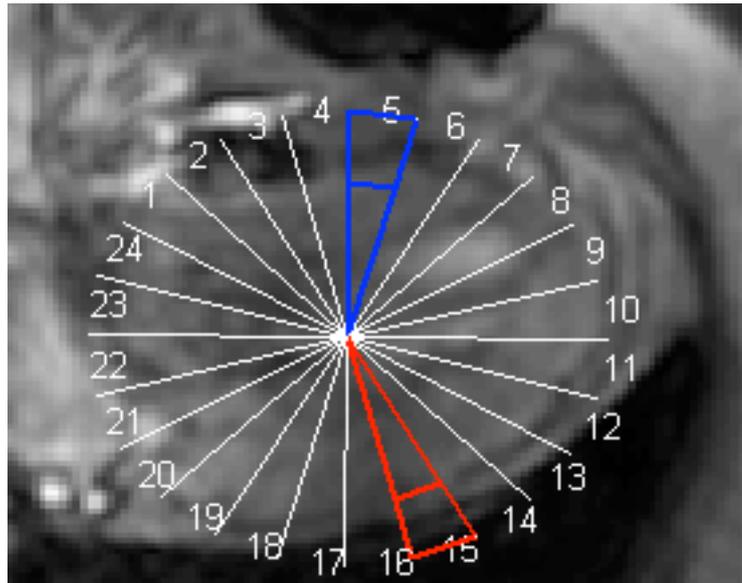
S-Welle = maximale Geschwindigkeit (cm/s) in der Systole (Ventrikelkontraktion);

E-Welle = maximale Geschwindigkeit (cm/s) in der Frühdiastole (Erschlaffung);

A-Welle = maximale Geschwindigkeit (cm/s) in der Spätdiastole (Vorhofkontraktion).

Abb. 7:

Sektoren-Maske zur Bestimmung der ROI während der S-Welle im Bereich des linken Ventrikels. Das blaue Rechteck definiert die Fläche, in der die Geschwindigkeit des Septums medial zu messen ist. Das rote Rechteck unten definiert die Fläche, in der die Geschwindigkeit der zu segmentierenden Außenwand medial gemessen wurde. Diese Felder legten sich über den zuvor als Muskel segmentierten Bereich (siehe Abb.2), (P11w).



5.3.2. Globale und Zyklus-spezifische Geschwindigkeit

Globale und herzyklus-spezifische myokardiale Geschwindigkeiten der Patienten und der Kontrollpersonen wurden ermittelt durch Bildung der mittleren Geschwindigkeit aus den 12 ROI, und zwar getrennt bzw. gemeinsam für die S-, E-, und A-Wellen. Dabei wurde das Septum dem linken Ventrikel zugeordnet, sodass 12 ROI zu jeweils drei Zeitpunkten addiert und gemittelt wurden.

5.3.3. Septumbewegung

Septumbewegungen wurden klassifiziert als:

- (a) physiologisch, wenn die S-, E- und A-Wellen den in Abb. 8 dargestelltem idealisierten Verlauf in etwa entsprachen; das bedeutet, dass sich das Septum während der Systole im wesentlichen zum Zentrum des linken Ventrikels hin bewegt.
- (b) paradox, wenn die S-, E- und A-Wellen gegenüber dem in Abb. 8 dargestellten idealisierten Verlauf eindeutig an der Abszisse gespiegelt waren; das heißt, das Septum bewegte sich während der Systole im wesentlichen zum Zentrum des rechten Ventrikels.

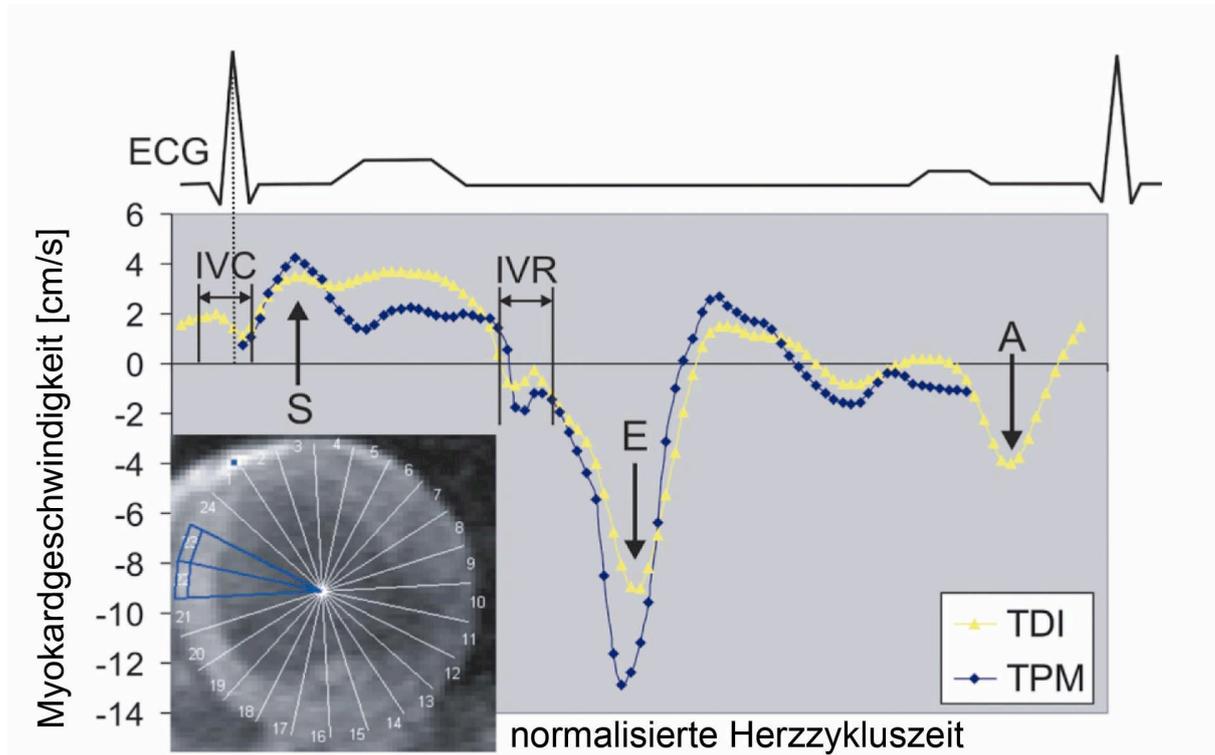


Abb. 8: Myokardiale Geschwindigkeiten einer gesunden Kontrollperson während des gesamten Herzzyklus, gemessen mit Tissue-Doppler (TDI, gelbe Kurve) und mit Phasenkontrast-Magnetresonanz-Technik (TPM, blaue Kurve). S, Systole; E, frühe Diastole; A, späte Diastole; IVC, isovolämische Kontraktion; IVR, isovolämische Relaxierung. Abbildung modifiziert nach Jung et al. [48].

5.4. Statistik

Die Darstellung der regionalen Geschwindigkeiten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), die der Untergruppenanalyse als Boxplots mit Median, Quartilen sowie 5. und 95. Perzentile. Da nicht immer von Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde für den Gruppenvergleich der Mann-Whitney U Test für unverbundene Stichproben verwendet (zweiseitige Testung). Für Vergleiche unterschiedlicher Messwerte miteinander wurde der Spearman-Rang Korrelationstest verwendet. Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig und wurden mit SPSS for windows, Version 15.0 (SPSS, Chicago/Ill.) gerechnet. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0.05$ zugrundegelegt.

6. Patienten und Kontrollgruppe

6.1. Patienten und Untergruppenbildung

Untersucht wurden 38 operierte Patienten mit TOF, die sich in Betreuung durch die Abteilung für Angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums Berlin befanden und bei denen im Rahmen der Langzeitbetreuung medizinisch indizierte MRT-Aufnahmen im Institut für Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité durchgeführt wurden. Es handelte sich um je 19 männliche bzw. weibliche Patienten, die bei der Untersuchung im Mittel $21,0 \pm 13,5$ Jahre alt waren. Jeweils 19 Patienten waren 1-18 bzw. 19-61 Jahre alt. Die Patienten waren letztmals mit 7 ± 11 Jahren, also 14 Jahre vor der Untersuchung operiert worden.

Untergruppenbildung:

Magnetresonanztomographisch gemessene Funktionsparameter lagen für den linken Ventrikel bei 34, für den rechten bei 35 Patienten vor. Nach dem Ausmaß der rechtsventrikulären Insuffizienz und bezogen auf das enddiastolische Volumen wurden die Patienten unterteilt in eine Untergruppe mit deutlich beeinträchtigter rechtsventrikulärer Funktion ($EDVRV \geq 100 \text{ ml/m}^2$, $n=17$) und eine Untergruppe ohne deutlich beeinträchtigte rechtsventrikuläre Funktion ($EDVRV < 100 \text{ ml/m}^2$, $n=18$). Dieser Grenzwert entspricht zum einen der doppelten Standardabweichung des Normwertes von Aloy [6], zum anderen wiesen Berichte über komplizierte Verläufe nach TOF-Korrektur meist EDVRV-Werte über 100 ml/m^2 auf (siehe Tabelle 8.2.).

Magnetresonanztomographisch gemessene flusssensitive Gradientenechosequenzen des pulmonalen Ausflußtraktes lagen bei 26 TOF-Patienten vor. Die Pulmonale Regurgitationsfraktion wurde nach Grothoff [32] und Gutberlet [37] über der Pulmonalklappe in % gemessen und die Pulmonalinsuffizienz wie folgt klassifiziert:

Grad 0 (keine): Kein Regurgitation erkennbar.

Grad 1 (leicht): Regurgitationsfraktion $<20\%$.

Grad 2 (mäßig): Regurgitationsfraktion $20-40\%$.

Grad 3 (schwer): Regurgitationsfraktion $>40\%$.

6.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus zwei herzgesunden Kindern, bei denen aus klinischer Indikation eine MRT-Untersuchung des Thorax durchgeführt wurde, sowie aus 11 herzgesunden, jungen erwachsenen Freiwilligen. Die Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung $21,5 \pm 6,2$ Jahre alt, es handelte sich um 10 männliche und 3 weibliche Personen. Magnetresonanztomographisch gemessene Funktionsparameter lagen für 8 der Kontrollpersonen vor.

6.3. Ventrikelfunktion

Während sich die Funktionsparameter des linken Ventrikels nicht signifikant von denen der Kontrollpersonen unterschieden, gab es erwartungsgemäß große Unterschiede beim rechten Ventrikel (Tabelle 5.3.): Signifikant vermehrt waren systolisches Volumen, endsystolisches Volumen, enddiastolisches Volumen und Muskelmasse. Am stärksten

Tabelle 5.3. Magnetresonanztomographisch gemessene Funktionsparameter des linken (n=34) und des rechten Ventrikels (n=35) bei Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu herzgesunden Kontrollpersonen (n=8). LV linker, RV rechter Ventrikel; EF Ejektionsfraktion; SV systolisches Volumen; ESV endsystolisches Volumen; EDV enddiastolisches Volumen; mm Muskelmasse.

Linker Ventrikel	Patienten	Kontrollgruppe	p
EFLV (%)	56 ± 7	60 ± 4	.070
SVLV (ml/m ²)	44 ± 14	39 ± 6	.373
ESVLV (ml/m ²)	36 ± 18	25 ± 5	.070
EDVLV (ml/m ²)	75 ± 27	64 ± 9	.459
mmLV (g/m ²)	60 ± 26	53 ± 10	.456
Rechter Ventrikel			
EFRV (%)	45 ± 10	49 ± 3	.332
SVRV (ml/m ²)	46 ± 28	20 ± 4	<.001
ESVRV (ml/m ²)	56 ± 28	21 ± 4	<.001
EDVRV (ml/m ²)	102 ± 27	40 ± 8	<.001
mmRV (g/m ²)	41 ± 20	17 ± 6	<.001

unterschieden sich die beiden Gruppen im enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels. Deshalb wurde dieser Parameter zur Korrelation mit den regionalen Myokardgeschwindigkeiten des rechten Ventrikels herangezogen. Als einziger rechtsventrikulärer Funktionsparameter unterschied sich die Ejektionsfraktion der Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe, war jedoch im Mittel niedriger.

6.4. Pulmonalinsuffizienz

Bei den 26 untersuchten Patienten mit TOF fand sich für die Pulmonalinsuffizienz Grad 0: N=7; Grad 1: N=6; Grad 2: N=7; Grad 3: N=6. Bei den 21 Patienten mit Regurgitationsmessung betrug die Regurgitationsfraktion $30,8 \pm 16,0$ %.

Tabelle 5.4. Magnetresonanztomographisch gemessene Funktionsparameter des linken und des rechten Ventrikels bei Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie (TOF) im Vergleich zu herzgesunden Kontrollpersonen (n=8), in Abhängigkeit vom Grad der Pulmonal-Insuffizienz (PI). Daten sind Mittelwerte \pm SD und Mann-Whitney U-Tests. LV linker, RV rechter Ventrikel; EF Ejektionsfraktion; SV systolisches Volumen; ESV endsystolisches Volumen; EDV enddiastolisches Volumen; mm Muskelmasse. Signifikant ($p \leq 0.05$) *im Vergleich zur Kontrollgruppe; °im Vergleich zu PI-Grad 0; ¹im Vergleich zu PI-Grad 1; ²im Vergleich zu PI-Grad 2; ³im Vergleich zu PI-Grad 3.

Linker Ventrikel	Kont n = 8	TOF PI 0, n = 7	TOF PI 1, n = 6	TOF PI 2, n = 7	TOF PI 3, n = 6
EFLV (%)	60 \pm 4	58 \pm 3	55 \pm 10	59 \pm 11	52 \pm 6
SVLV (ml/m ²)	39 \pm 6	47 \pm 13	56 \pm 22	44 \pm 10	40 \pm 15
ESVLV (ml/m ²)	25 \pm 5	46 \pm 27	37 \pm 26	33 \pm 13	32 \pm 13
EDVLV (ml/m ²)	64 \pm 9	81 \pm 33	86 \pm 46	76 \pm 22	66 \pm 25
mmLV (g/m ²)	53 \pm 10	63 \pm 18	76 \pm 28	47 \pm 14	45 \pm 17
Rechter Ventrikel					
EFRV (%)	49 \pm 3	47 \pm 8 ³	49 \pm 5 ³	45 \pm 14	37 \pm 4 * ^o , ¹
SVRV (ml/m ²)	20 \pm 4	46 \pm 23 *	71 \pm 54 *	40 \pm 11 *	44 \pm 27
ESVRV (ml/m ²)	21 \pm 4	51 \pm 23 *	67 \pm 44 *	52 \pm 20 *	77 \pm 29 *
EDVRV (ml/m ²)	40 \pm 8	98 \pm 42 *	134 \pm 92 *	93 \pm 14 *	126 \pm 49 *
mmRV (g/m ²)	17 \pm 6	50 \pm 27 * ²	47 \pm 18 * ²	28 \pm 6 * ^{1,0}	43 \pm 25

Wie bei dem insgesamt relativ stabilen Zustand unserer operierten TOF-Patienten zu erwarten, wirkte sich das Vorhandensein einer Pulmonalinsuffizienz wenig bzw. nicht signifikant auf die Funktion des linken Ventrikels aus. Am rechten Ventrikel jedoch waren bei allen Graden von Pulmonalinsuffizienz (interessanterweise auch bei Grad 0) die meisten Funktionsparameter gegenüber der Kontrollgruppe beeinträchtigt, erwartungsgemäß besonders stark bei Pulmonalinsuffizienz Grad 3 (Tabelle 5.4).

7. Ergebnisse

7.1. Realisierbarkeit der myokardialen Geschwindigkeitsmessung

Nicht für jeden Patienten konnte für jede ROI und für jeden Zeitpunkt die myokardiale Geschwindigkeit gemessen werden. Bei 38 Patienten und 8 regions of interest fallen für jeden Ventrikel 304 Messungen an. Nicht möglich waren am linken Ventrikel für die S-Welle 3 Messungen (von 2 Patienten), für die E-Welle 8 Messungen (von 7 Patienten) und für A-Welle 33 Messungen (von 20 Patienten). Nicht möglich waren am rechten Ventrikel für die S-Welle 16 Messungen (von 2 Patienten), welche im Abschnitt Septumbewegung detaillierter dargestellt werden, für die E-Welle 22 Messungen (von 6 Patienten), und für die A-Welle 34 Messungen (von 13 Patienten). Insgesamt kam so eine Rate von 6,3 % fehlender Daten zustande (missing-rate 3,1 % für S, 4,9 % für E, 11,0 % für A).

7.2. Globale Bewegungsgeschwindigkeit

Die mittlere globale Geschwindigkeit, gemittelt für alle 12 ROI, zeigte signifikante Unterschiede zwischen TOF-Patienten und Kontrollgruppe während der Systole und während der späten Diastole (Tabelle 6.2.): In beiden Fällen war die mittlere Radialgeschwindigkeit in der Kontrollgruppe höher als bei den Patienten. Über den gesamten Herzzyklus gemittelt ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6.2. Magnetresonanztomographisch gemessene absolute Myokardgeschwindigkeiten, gemittelt über alle Regionen beider Ventrikel, gemeinsam und gesondert für die S-, E- und A-Wellen. Daten sind m + SD, Mann Whitney U-Test.

Phase	Patienten n=38, cm/s	Zahl der Messungen	Kontrollen n=13, cm/s	Zahl der Messungen	p
S	2,91 ± 1,21	439	3,63 ± 1,37	154	<,001
E	3,19 ± 2,02	429	3,05 ± 1,07	146	0,392
A	2,18 ± 1,27	406	2,72 ± 1,22	144	<,001
S+E+A	2,87 ± 1,58	1274	3,18 ± 1,30	444	0,677

7.3. Korrelation der linksventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion

In der Kontrollgruppe fanden sich zahlreiche signifikante Korrelationen: Während der Systole fand sich eine stark positive Korrelation am absoluten Apex und am basalen Teil der Außenwand, in der frühen Diastole stark negative Korrelationen in den mittleren Abschnitten von Septum und Außenwand; in der späten Diastole eine negative Korrelation am mittleren Septumabschnitt (Tabelle 6.3). Bei den operierten Patienten mit TOF fand sich als einzige signifikante Beziehung eine schwache positive Korrelation am basalen Septum während der späten Diastole.

Tabelle 6.3: Spearman-Rang Korrelation (R_s) zwischen den Myokardgeschwindigkeiten der 24 regions of interest des linken Ventrikels und der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Abkürzungen siehe Abschnitt 4.2.1.

Phase	Linker Ventrikel	TOF-Patienten		Kontrollgruppe	
	Region of interest	R_s	P	R_s	p
S	Sept-AXX	-,002	0,991	-,157	0,686
	Sept-AX	,008	0,966	-,381	0,352
	Sept-MM	,089	0,616	-,479	0,193
	Sept-BA	-,022	0,902	-,061	0,875
	AW-AXX	,091	0,610	,734	0,024
	AW-AX	,129	0,468	,507	0,163
	AW-MM	,059	0,743	-,131	0,737
	AW-BA	,007	0,970	,822	0,007
E	Sept-AXX	,117	0,517	,446	0,229
	Sept-AX	,063	0,722	-,511	0,196
	Sept-MM	,231	0,196	-,820	0,046
	Sept-BA	-,007	0,968	,512	0,240
	AW-AXX	,214	0,225	-,428	0,250
	AW-AX	,241	0,176	-,378	0,316
	AW-MM	,223	0,212	-,743	0,022
	AW-BA	,104	0,579	-,324	0,396
A	Sept-AXX	-,156	0,395	-,122	0,754
	Sept-AX	,013	0,940	,332	0,422
	Sept-MM	,008	0,967	-,855	0,014
	Sept-BA	,490	0,013	,663	0,073
	AW-AXX	,064	0,729	,219	0,572
	AW-AX	-,063	0,729	,009	0,982
	AW-MM	,046	0,810	-,140	0,740
	AW-BA	,312	0,106	,148	0,727

7.4. Korrelation der linksventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen

Hier fanden sich nur wenige Zusammenhänge. Einzig die Geschwindigkeit am absoluten Apex der Außenwand zeigte bei den TOF-Patienten eine schwache negative Korrelation während der frühen Diastole (Tabelle 6.4.). In der Kontrollgruppe fanden sich im mittleren und im basisnahen Abschnitt des Septums gegensinnige Korrelationen.

Tabelle 6.4: Spearman-Rang Korrelation (R_s) zwischen den 24 regions of interest des linken Ventrikels und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Abkürzungen siehe Abschnitt 4.2.1.

	Linker Ventrikel	TOF-Patienten		Kontrollgruppe	
Phase	Region of interest	R_s	P	R_s	p
S	Sept-AXX	-,189	0,285	-,060	0,887
	Sept-AX	-,199	0,267	-,036	0,932
	Sept-MM	-,239	0,173	,224	0,593
	Sept-BA	-,077	0,672	-,157	0,711
	AW-AXX	-,089	0,616	,169	0,690
	AW-AX	-,069	0,700	,120	0,776
	AW-MM	,084	0,640	-,398	0,329
	AW-BA	,146	0,412	-,084	0,843
E	Sept-AXX	-,068	0,705	-,193	0,647
	Sept-AX	-,112	0,530	,109	0,816
	Sept-MM	-,255	0,153	-,883	0,020
	Sept-BA	-,200	0,265	,883	0,020
	AW-AXX	-,357	0,038	-,530	0,177
	AW-AX	-,298	0,092	-,176	0,677
	AW-MM	-,122	0,499	-,361	0,379
	AW-BA	,140	0,453	-,374	0,362
A	Sept-AXX	-,167	0,360	,349	0,396
	Sept-AX	-,175	0,323	,450	0,310
	Sept-MX	,085	0,651	-,126	0,788
	Sept-BA	,106	0,615	,468	0,289
	AW-AXX	-,011	0,951	,361	0,379
	AW-AX	,105	0,560	-,434	0,283
	AW-MM	,155	0,413	-,414	0,355
	AW-BA	,279	0,151	,697	0,082

7.5. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der Systole (S-Welle)

In fast allen untersuchten Regionen waren die absoluten myokardialen Geschwindigkeiten der TOF-Patienten im Mittel niedriger als die der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war in der basisnahen, der medialen Außenwand und im absoluten Apex der Außenwand des linken Ventrikels signifikant (Tabelle 6.5). Die niedrigsten Geschwindigkeiten fanden sich während der Systole sowohl bei den Patienten als auch in der Kontrollgruppe im mittleren Abschnitt des Septums.

Tabelle 6.5. Magnetresonanztomographisch gemessene mittlere absolute Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des linken Ventrikels während der Systole (S-Welle) bei 38 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test.

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
LV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	3,26 \pm 1,21	4,12 \pm 1,50	0,057
	Apexnah (Sept-AX)	3,12 \pm 1,19	3,81 \pm 1,80	0,301
	Medial (Sept-MM)	1,62 \pm 1,03	2,87 \pm 0,73	0,983
	Basisnah (Sept-BA)	3,63 \pm 1,63	3,50 \pm 0,87	0,894
LV Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	3,23 \pm 1,03	4,45 \pm 1,55	0,007
	Apexnah (AW-AX)	3,15 \pm 1,03	4,02 \pm 1,41	0,056
	Medial (AW-MM)	2,52 \pm 0,94	3,32 \pm 1,02	0,021
	Basisnah (AW-BA)	2,54 \pm 0,82	3,25 \pm 1,21	0,044

7.6. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der frühen Diastole (E-Welle)

In der frühen Diastole gab es keine signifikanten Unterschiede der myokardialen Geschwindigkeiten am Septum zwischen Patienten und Kontrollgruppe, allerdings eine Tendenz zu eher höheren myokardialen Wandgeschwindigkeiten. An der Außenwand war die myokardiale Geschwindigkeit im medialen und im basisnahen Abschnitt signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6. Magnetresonanztomographisch gemessene mittlere absolute Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des linken Ventrikels während der frühen Diastole (E-Welle) bei 38 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test.

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
LV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	3,42 \pm 1,99	3,70 \pm 1,17	0,283
	Apexnah (Sept-AX)	2,99 \pm 1,60	2,93 \pm 1,43	0,999
	Medial (Sept-MM)	3,20 \pm 2,34	2,65 \pm 0,84	0,828
	Basisnah (Sept-BA)	3,44 \pm 1,73	2,94 \pm 1,25	0,404
LV-Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	3,87 \pm 2,06	3,54 \pm 0,77	0,567
	Apexnah (AW-AX)	3,46 \pm 1,83	3,04 \pm 0,75	0,371
	Medial (AW-MM)	2,10 \pm 1,15	2,65 \pm 0,84	0,020
	Basisnah (AW-BA)	1,92 \pm 1,24	2,81 \pm 1,30	0,022

7.7. Linksventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der späten Diastole (A-Welle)

In der späten Diastole fanden sich wiederum in den Septumbereichen keine signifikanten Geschwindigkeitsunterschiede zwischen Patienten mit operierter TOF und herzgesunder Kontrollgruppe. Die Außenwand wies dagegen sowohl im medialen als auch im basisnahen Abschnitt eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich und signifikant verminderte Myokardgeschwindigkeit auf (Tabelle 6.7). Am Apex fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die Geschwindigkeit der medialen und basalen Außenwand war bei den Patienten niedriger als die des medialen und basisnahen Septums, während dieses Verhältnis bei den Kontrollpersonen umgekehrt war.

Tabelle 6.7: Magnetresonanztomographisch gemessene absolute Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des linken Ventrikels während der späten Diastole (A-Welle) bei 38 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test.

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
LV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	2,59 \pm 1,27	3,12 \pm 1,39	0,209
	Apexnah (Sept-AX)	2,12 \pm 1,13	2,73 \pm 1,38	0,231
	Medial (Sept-MM)	2,10 \pm 1,40	1,86 \pm 0,73	0,918
	Basisnah (Sept-BA)	2,36 \pm 1,19	2,41 \pm 0,69	0,770
LV-Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	2,82 \pm 1,31	3,35 \pm 1,50	0,213
	Apexnah (AW-AX)	2,47 \pm 1,32	2,43 \pm 1,15	0,889
	Medial (AW-MM)	1,57 \pm 0,81	2,97 \pm 0,97	<,001
	Basisnah (AW-BA)	1,62 \pm 1,03	2,45 \pm 1,24	0,013

7.8. Korrelation der rechtssventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion

Die Spearman-Rang-Korrelation zeigte insgesamt wenige und meist nur schwache Korrelationen zwischen regionalen Myokardgeschwindigkeiten und der EFRV (Tabelle 6.8). Eine stark negative Korrelation fand sich allein in der Kontrollgruppe für die systolische Myokardgeschwindigkeit am basale Septum. Bemerkenswerterweise war diese Region auch die einzige mit einer signifikanten Korrelation bei 33 Patienten mit operierter TOF; allerdings war in dieser Gruppe die Korrelation positiv: Während die Geschwindigkeit dieser Herzregion bei den Kontrollpersonen umgekehrt proportional zur Ejektionsfraktion war, war die der TOF-Patienten zur Ejektionsfraktion direkt proportional (Abb. 9).

Tabelle 6.8: Spearman-Rang Korrelation (R_s) zwischen den Myokardgeschwindigkeiten der 24 regions of interest des rechten Ventrikels und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion. Abkürzungen siehe Abschnitt 4.2.1.

	Rechter Ventrikel	TOF-Patienten		Kontrollgruppe	
Phase	Region of interest	R_s	p	R_s	p
S	Sept-AXX	-,283	0,111	-,012	0,978
	Sept-AX	-,216	0,228	-,216	0,608
	Sept-MM	,048	0,790	-,452	0,261
	Sept-BA	,347	0,048	-,850	0,007
	AW-AXX	-,168	0,357	-,168	0,631
	AW-AX	-,030	0,869	-,228	0,588
	AW-MM	,042	0,816	,144	0,734
	AW-BA	-,021	0,909	,012	0,978
E	Sept-AXX	-,295	0,108	-,419	0,301
	Sept-AX	-,224	0,586	-,144	0,758
	Sept-MM	,098	0,586	,145	0,784
	Sept-BA	,110	0,544	,116	0,827
	AW-AXX	-,051	0,780	,575	0,136
	AW-AX	-,202	0,268	,060	0,887
	AW-MM	,203	0,258	-,323	0,435
	AW-BA	-,227	0,219	-,383	0,349
A	Sept-AXX	-,978	0,670	,234	0,613
	Sept-AX	-,095	0,605	-,563	0,146
	Sept-MM	-,223	0,254	,018	0,969
	Sept-BA	,210	0,285	-,505	0,248
	AW-AXX	-,183	0,317	,144	0,758
	AW-AX	,125	0,487	-,234	0,613
	AW-MM	,133	0,461	-,204	0,629
	AW-BA	-,143	0,452	-,162	0,728

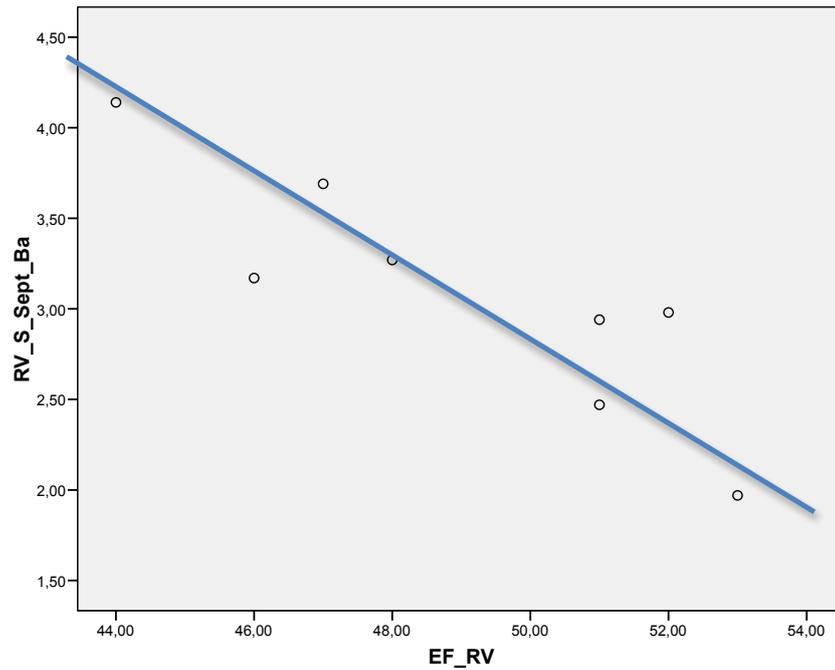


Abb. 9A

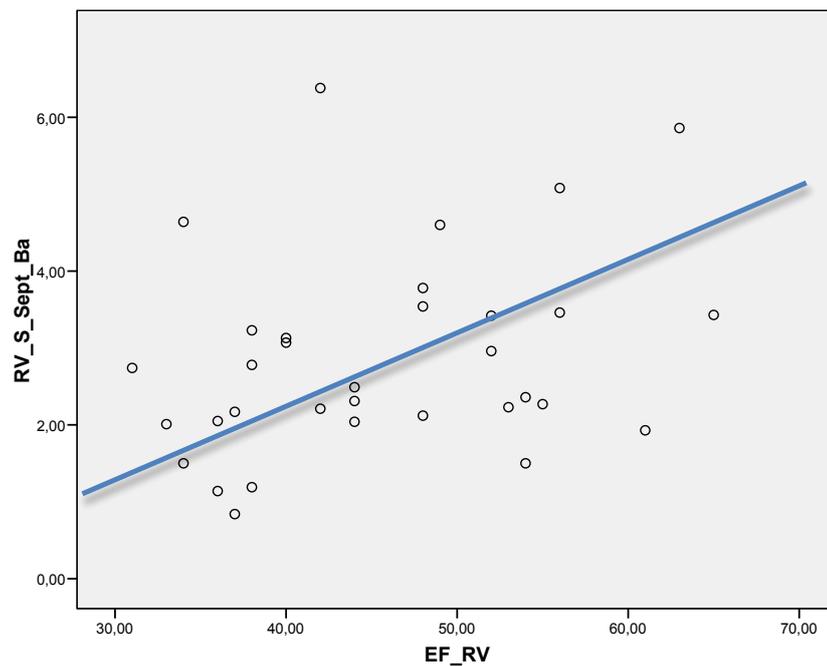


Abb. 9B:

Abb 9: Korrelation der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, EF-RV (%) und der myokardialen Geschwindigkeit des basalen Septums (cm/s) während der Systole. **(A)** Bei 8 herzgesunden Kontrollpersonen (oben) findet sich eine negative (R_S -0,850, $p= 0,007$), bei 33 Patienten **(B)** mit operierter Fallot'scher Tetralogie (unten) eine schwach positive Korrelation (R_S 0,347, $p= 0,048$).

7.9. Korrelation der rechtssventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen

Die Spearman-Rang-Korrelation zeigt insgesamt wenig Zusammenhänge zwischen den myokardialen Geschwindigkeiten und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen bei den TOF-Patienten (Tabelle 6.9). Eine schwache, gerade signifikante Korrelation fand sich in der Spätdiastole für die mittlere Außenwand. Eine schwache, aber klar signifikante positive Korrelation fand sich für die myokardiale Geschwindigkeit des apexnahen Septums während der frühen Diastole, detailliert dargestellt in Abb. 10. Je höher das enddiastolische Volumen des rechten Ventrikels war (hier als proportional zum Ausmaß der Rechtsinsuffizienz gewertet), desto schneller bewegten sich die apexnahen Septumabschnitte des rechten Ventrikels während der frühen Systole als möglicher Kompensationsmechanismus für eine verminderte systolische Ventrikelfunktion:

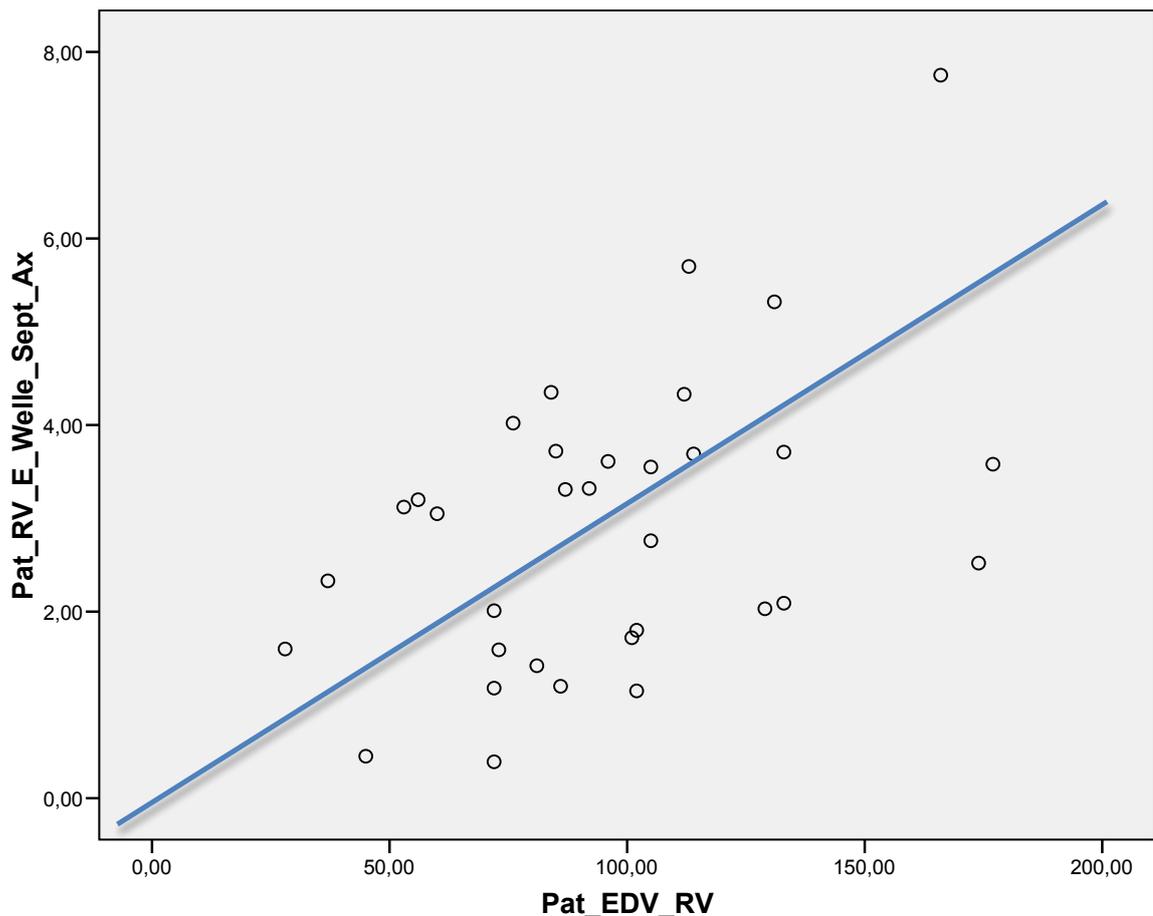


Abb 10: Korrelation des enddiastolischen Volumens, EDV-RV, (ml/m^2) und der myokardialen Geschwindigkeit des apexnahen Septums (cm/s) während der frühen Diastole bei 33 Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie. $R_s = 0,450$, $p = 0,009$.

Tabelle 6.9: Spearman-Rang Korrelation (R_s) zwischen den 24 regions of interest des rechten Ventrikels und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen. Abkürzungen siehe Abschnitt 4r.2.1.

	Rechter Ventrikel	TOF-Patienten		Kontrollgruppe	
Phase	Region of interest	R_s	p	R_s	p
S	Sept-AXX	,324	0,066	-,683	0,062
	Sept-AX	-,191	0,287	-,263	0,528
	Sept-MM	,317	0,072	,428	0,290
	Sept-BA	-,199	0,266	-,012	0,978
	AW-AXX	,065	0,719	-,503	0,204
	AW-AX	,002	0,992	-,395	0,333
	AW-MM	-,158	0,380	-,180	0,670
	AW-BA	-,203	0,257	,299	0,471
E	Sept-AXX	,137	0,463	,623	0,099
	Sept-AX	,450	0,009	-,018	0,969
	Sept-MM	-,009	0,959	-,145	0,784
	Sept-BA	-,124	0,493	,841	0,036
	AW-AXX	,187	0,299	-,060	0,888
	AW-AX	,260	0,151	,380	0,354
	AW-MM	,006	0,975	-,036	0,933
	AW-BA	,142	0,447	-,599	0,117
A	Sept-AXX	,047	0,798	,252	0,585
	Sept-AX	-,130	0,478	,036	0,933
	Sept-MM	-,208	0,287	,357	0,432
	Sept-BA	,065	0,743	,464	0,294
	AW-AXX	-,145	0,430	,728	0,068
	AW-AX	-,242	0,174	,775	0,041
	AW-MM	-,361	0,039	,443	0,272
	AW-BA	-,040	0,833	-,487	0,268

7.10. Korrelation der rechtsventrikulären Myokardgeschwindigkeiten mit der rechtsventrikulären Muskelmasse

Am rechten Ventrikel fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen regionaler myokardialer Geschwindigkeit und der rechtsventrikulären Muskelmasse (Tabelle 6.10.). Es fiel jedoch auf, dass bei Patienten und Kontrollgruppe die meisten der jeweils 24 Korrelationen negativ waren: Es bestand somit ein Trend zu geringeren Myokardgeschwindigkeiten bei größerer Muskelmasse.

Tabelle 6.10: Spearman-Rang Korrelation (R_s) zwischen den 24 regions of interest des rechten Ventrikels und der rechtsventrikulären Muskelmasse. Abkürzungen siehe Abschnitt 4.2.1.

	Rechter Ventrikel	TOF-Patienten		Kontrollgruppe	
Phase	Region of interest	R_s	p	R_s	p
S	Sept-AXX	,076	0,691	-,317	0,444
	Sept-AX	-,230	0,222	-,024	0,954
	Sept-MM	,089	0,641	-,074	0,862
	Sept-BA	,133	0,485	,146	0,729
	AW-AXX	-,055	0,773	-,366	0,373
	AW-AX	-,096	0,614	-,439	0,276
	AW-MM	,151	0,426	-,415	0,307
	AW-BA	-,147	0,439	-,634	0,091
E	Sept-AXX	-,082	0,679	-,415	0,307
	Sept-AX	,020	0,917	,162	0,728
	Sept-MM	-,192	0,311	,029	0,957
	Sept-BA	-,098	0,607	,657	0,156
	AW-AXX	,005	0,979	,073	0,863
	AW-AX	,136	0,482	-,491	0,217
	AW-MM	-,040	0,832	-,415	0,307
	AW-BA	-,177	0,368	-,342	0,408
A	Sept-AXX	-,077	0,690	,815	0,025
	Sept-AX	-,081	0,678	,001	0,999
	Sept-MM	-,117	0,568	-,037	0,937
	Sept-BA	-,107	0,594	,556	0,195
	AW-AXX	,169	0,373	,593	0,161
	AW-AX	-,051	0,790	,001	0,999
	AW-MM	-,281	0,133	-,561	0,148
	AW-BA	-,118	0,549	,072	0,878

7.11. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der Systole (S-Welle)

Bei 2 Patienten (P25m, P36w) war die Geschwindigkeitsmessung in der S-Welle nicht möglich. Fast alle regions of interest des rechten Ventrikels bewegten sich während der Systole bei operierten TOF-Patienten langsamer als bei herzgesunden Kontrollpersonen. Signifikant waren die Unterschiede für das apexnahe Septum und für den absoluten Apex der Außenwand. (Tabelle 6.11.)

Tabelle 6.11. Magnetresonanztomographisch gemessene mittlere absolute Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des rechten Ventrikels während der Systole (S-Welle) bei 36 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test.

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
RV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	3,53 \pm 1,09	4,11 \pm 1,52	0,160
	Apexnah (Sept-AX)	2,37 \pm 1,03	3,87 \pm 1,79	0,005
	Medial (Sept-MM)	2,52 \pm 1,19	2,72 \pm 0,77	0,541
	Basisnah (Sept-BA)	2,88 \pm 1,26	3,41 \pm 0,84	0,065
RV-Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	3,48 \pm 1,06	4,40 \pm 1,42	0,039
	Apexnah (AW-AX)	3,17 \pm 1,15	3,97 \pm 1,42	0,070
	Medial (AW-MM)	2,58 \pm 1,05	3,19 \pm 1,13	0,110
	Basisnah (AW-BA)	2,98 \pm 1,08	2,97 \pm 1,26	0,883

7.12. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der frühen Diastole (E-Welle)

Bei 2 Patienten (P25m, P36w) war die Geschwindigkeitsmessung in der E-Welle nicht möglich. In der Frühdiastole fanden sich bei keiner Region signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit operierter TOF und Kontrollpersonen (Tabelle 6.12.). Jedoch waren die Myokardgeschwindigkeiten der TOF-Patienten in der frühen Diastole tendenziell höher als die der Kontrollgruppe.

Tabelle 6.12. Magnetresonanztomographisch gemessene mittlere absolute Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des rechten Ventrikels während der frühen Diastole (E-Welle) bei 36 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
RV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	4,03 \pm 2,12	3,44 \pm 1,05	0,705
	Apexnah (Sept-AX)	2,76 \pm 1,60	2,83 \pm 1,40	0,953
	Medial (Sept-MM)	2,80 \pm 2,19	2,58 \pm 0,62	0,365
	Basisnah (Sept-BA)	2,61 \pm 1,70	2,69 \pm 0,96	0,379
RV-Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	4,61 \pm 2,67	3,57 \pm 0,75	0,132
	Apexnah (AW-AX)	4,12 \pm 2,18	2,84 \pm 0,81	0,058
	Medial (AW-MM)	2,85 \pm 1,57	3,14 \pm 1,36	0,441
	Basisnah (AW-BA)	3,26 \pm 1,74	2,75 \pm 1,04	0,461

7.13. Rechtsventrikuläre Myokardgeschwindigkeiten in der späten Diastole (A-Welle)

Bei 2 Patienten (P25m, P36w) war die Geschwindigkeitsmessung in der A-Welle nicht möglich. In der späten Diastole waren am rechten Ventrikel in allen Regionen die myokardialen Wandgeschwindigkeiten bei Patienten mit operierter TOF geringer als bei herzgesunden Kontrollpersonen. Signifikant war diese Differenz am absoluten Apex des Septums. Die niedrigste Geschwindigkeit aller auswertbaren Messungen des rechten Ventrikels fand sich enddiastolisch bei den Patienten (aber nicht bei der Kontrollgruppe) am Septum basisnah, also im Bereich des rechtsventrikulären Ausflustrakts. (Tabelle 6.13.)

Tabelle 6.13. Magnetresonanztomographisch gemessene absolute mittlere Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) definierter Regionen des rechten Ventrikels während der späten Diastole (A-Welle) bei 36 Patienten mit operierter TOF und 13 herzgesunden Kontrollpersonen. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney U-Test.

Region of interest		Patienten	Kontrollgruppe	p
RV-Septum	Abs. Apex (Sept-AXX)	2,48 \pm 1,55	3,23 \pm 1,36	0,039
	Apexnah (Sept-AX)	2,17 \pm 1,44	2,61 \pm 1,39	0,295
	Medial (Sept-MM)	1,90 \pm 1,24	1,91 \pm 0,64	0,649
	Basisnah (Sept-BA)	1,77 \pm 0,93	2,23 \pm 0,49	0,062
RV-Außenwand	Abs. Apex (AW-AXX)	2,40 \pm 1,26	3,36 \pm 1,55	0,071
	Apexnah (AW-AX)	2,35 \pm 1,23	2,61 \pm 1,08	0,425
	Medial (AW-MM)	2,30 \pm 1,26	2,91 \pm 1,02	0,081
	Basisnah (AW-BA)	2,10 \pm 1,19	2,44 \pm 1,25	0,261

7.14. Untergruppen-Betrachtung für den rechten Ventrikel

Nach dem Vorhandensein von Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (definiert als enddiastolisches Volumen $\geq 100 \text{ ml/m}^2$), wurden die Patienten mit operierter TOF in zwei Gruppen unterteilt und noch einmal getrennt ausgewertet und miteinander sowie mit der Kontrollgruppe verglichen (Tabelle 6.14).

Tabelle 6.14: Untergruppen-Analyse für die 24 regions of interest im Vergleich von Kontrollgruppe sowie Patienten mit EDV-RV $< 100 \text{ ml/m}^2$, und Patienten mit EDV-RV $\geq 100 \text{ ml/m}^2$. Daten sind Mittelwerte und Mann-Whitney U-Tests. Abkürzungen siehe Abschnitt 5.2.1.

Phase	ROI	EDV-RV $< 100 \text{ ml/m}^2$	p vs. Kont.	EDV-RV $\geq 100 \text{ ml/m}^2$	p vs. Kont.	p $< 100 \text{ ml/m}^2$ vs. p $\geq 100 \text{ ml/m}^2$
S	Sept-AXX	3,36	0,109	3,77	0,378	0,327
	Sept-AX	2,42	0,057	1,87	0,002	0,066
	Sept-MM	2,25	0,298	2,76	0,968	0,486
	Sept-BA	3,05	0,347	2,31	0,020	0,457
	AW-AXX	3,57	0,139	3,56	0,031	0,496
	AW-AX	3,04	0,162	3,04	0,069	0,602
	AW-MM	2,23	0,280	2,41	0,082	0,752
	AW-BA	3,02	0,589	3,00	0,779	0,457
E	Sept-AXX	3,69	0,511	3,36	0,983	0,885
	Sept-AX	2,69	0,582	3,55	0,657	0,376
	Sept-MM	2,15	0,472	2,51	0,362	0,613
	Sept-BA	2,41	0,529	2,37	0,345	0,752
	AW-AXX	4,29	0,101	4,66	0,307	0,887
	AW-AX	4,28	0,046	4,29	0,163	0,704
	AW-MM	2,97	0,660	2,31	0,357	0,537
	AW-BA	3,01	0,544	3,89	0,490	0,904
A	Sept-AXX	2,02	0,029	2,35	0,150	0,972
	Sept-AX	2,36	0,779	1,42	0,105	0,202
	Sept-MM	1,91	0,725	1,83	0,639	0,968
	Sept-BA	1,58	0,111	1,47	0,090	0,691
	AW-AXX	2,24	0,215	2,03	0,051	0,869
	AW-AX	2,44	0,882	1,93	0,204	0,334
	AW-MM	2,42	0,435	2,09	0,021	0,079
	AW-BA	1,68	0,406	1,82	0,233	0,814

Die höchsten Myokardgeschwindigkeiten fanden sich in der Regel in der Kontrollgruppe, Patienten mit $EDV-RV < 100 \text{ ml/m}^2$ nahmen in der Regel eine Mittelstellung ein, während die Patienten mit $EDV-RV \geq 100 \text{ ml/m}^2$ die niedrigsten Myokardgeschwindigkeiten aufwiesen. Abb. 11 zeigt das exemplarisch für den basisnahen Septumabschnitt während der Systole. Signifikant war jedoch nur der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit $EDV-RV > 100 \text{ ml/m}^2$ (siehe Tabelle 6.14).

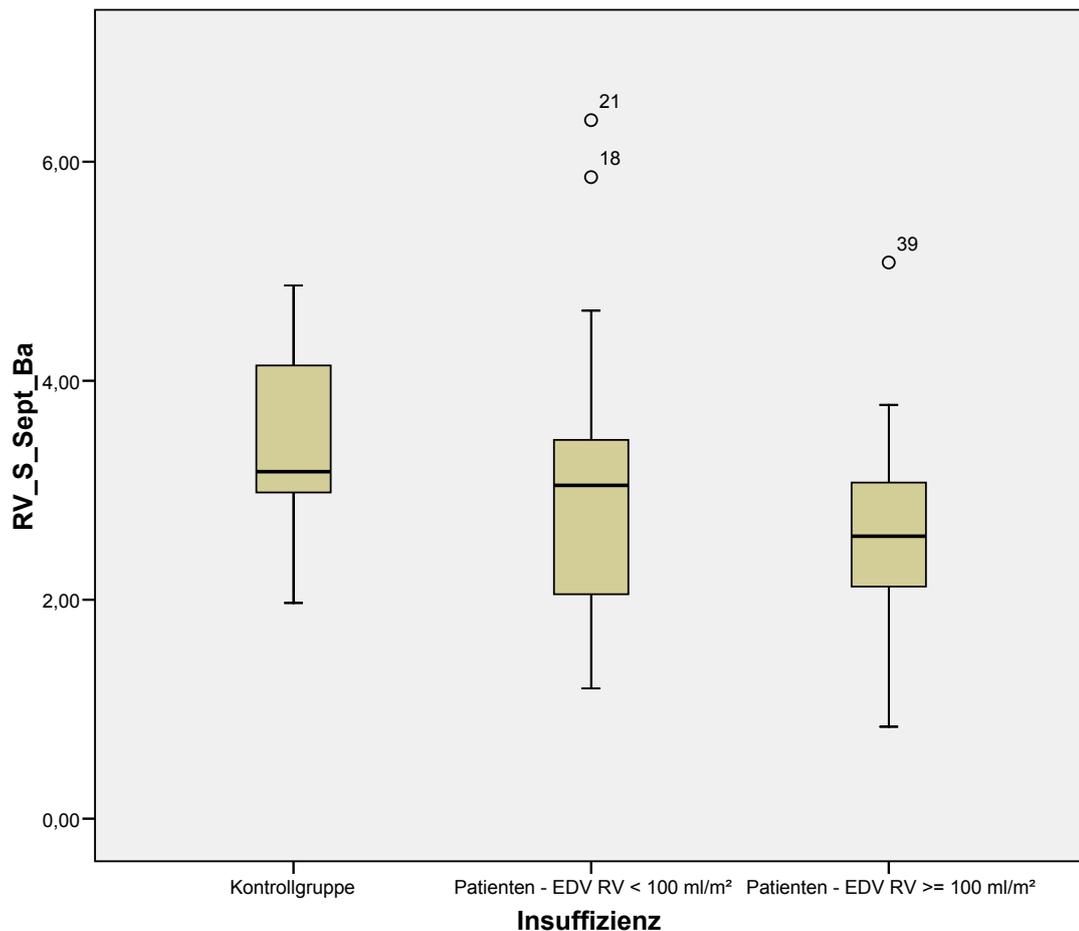


Abb. 11. Myokardiale Geschwindigkeiten (cm/s) des basisnahen rechtsventrikulären Septums von Kontrollgruppe, Patienten mit $EDV-RV < 100 \text{ ml/m}^2$, und Patienten mit $EDV-RV \geq 100 \text{ ml/m}^2$. Boxplots stellen Median und Quartilen, Whiskers 5. und 95. Perzentile dar.

Auch am apexnahen Septum fand sich während der Systole bei den Patienten eine geringere mittlere Myokardgeschwindigkeit als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen Patienten mit EDV-RV $<100 \text{ ml/m}^2$ und Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant ($p = 0,057$), während der zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit EDV-RV $\geq 100 \text{ ml/m}^2$ signifikant war ($p = 0,002$). Der Unterschied zwischen den beiden Patienten-Untergruppen war bei insgesamt hoher Streuung der Messwerte ebenfalls nicht signifikant ($p=0,066$; Abb. 12, Tabelle 6.14).

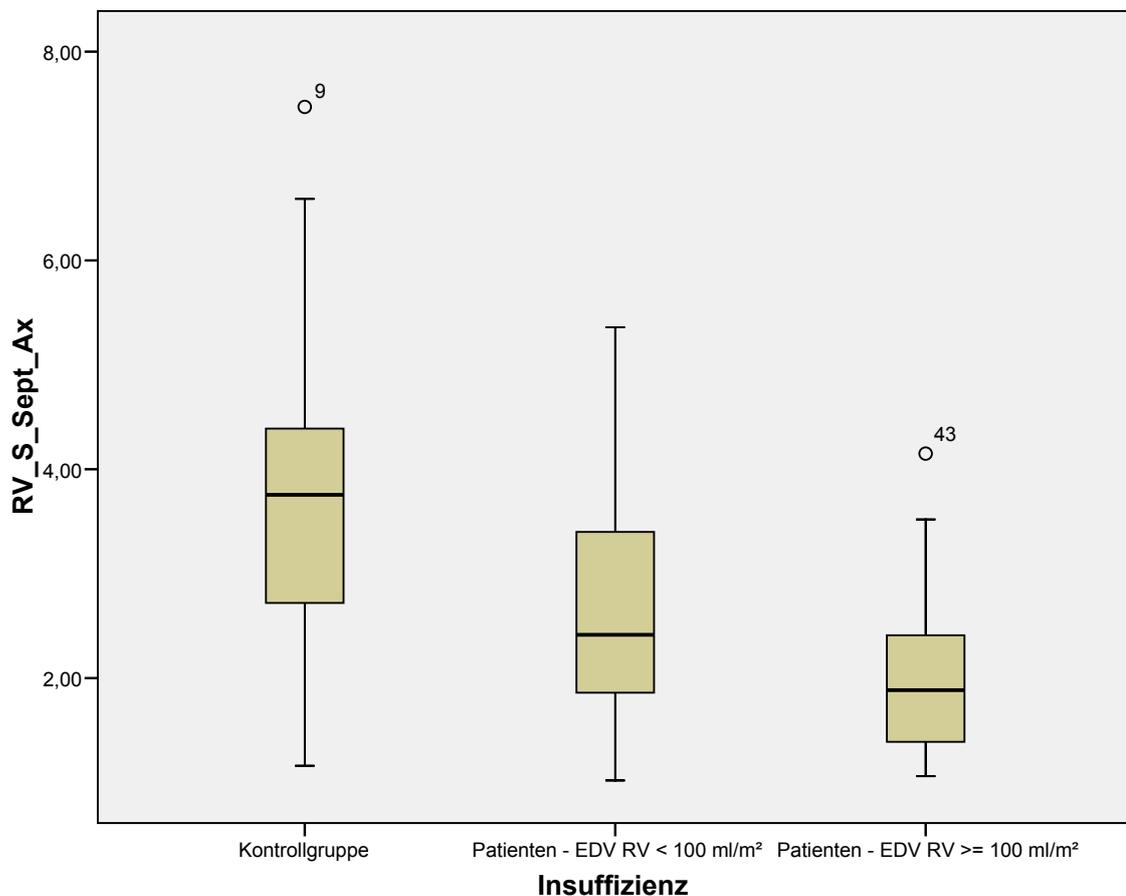


Abb. 12. Myokardiale Geschwindigkeit (cm/s) des apexnahen rechtsventrikulären Septums von Kontrollgruppe, Patienten mit EDV-RV $<100 \text{ ml/m}^2$, und Patienten mit EDV-RV $\geq 100 \text{ ml/m}^2$. Boxplots stellen Median und Quartilen, Whiskers 5. und 95. Perzentile dar.

An der Außenwand des rechten Ventrikels gab es während der Systole die schon bekannte Abfolge der absoluten Myokardgeschwindigkeit: Am höchsten war sie in der Kontrollgruppe, am niedrigsten bei den Patienten mit enddiastolischem Volumen über 100 ml/m². Signifikant war jedoch nur der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit EDV-RV ≥ 100 ml/m² ($p = 0,031$), nicht der zwischen den beiden Patienten-Untergruppen (Abb. 13, Tabelle 6.14).

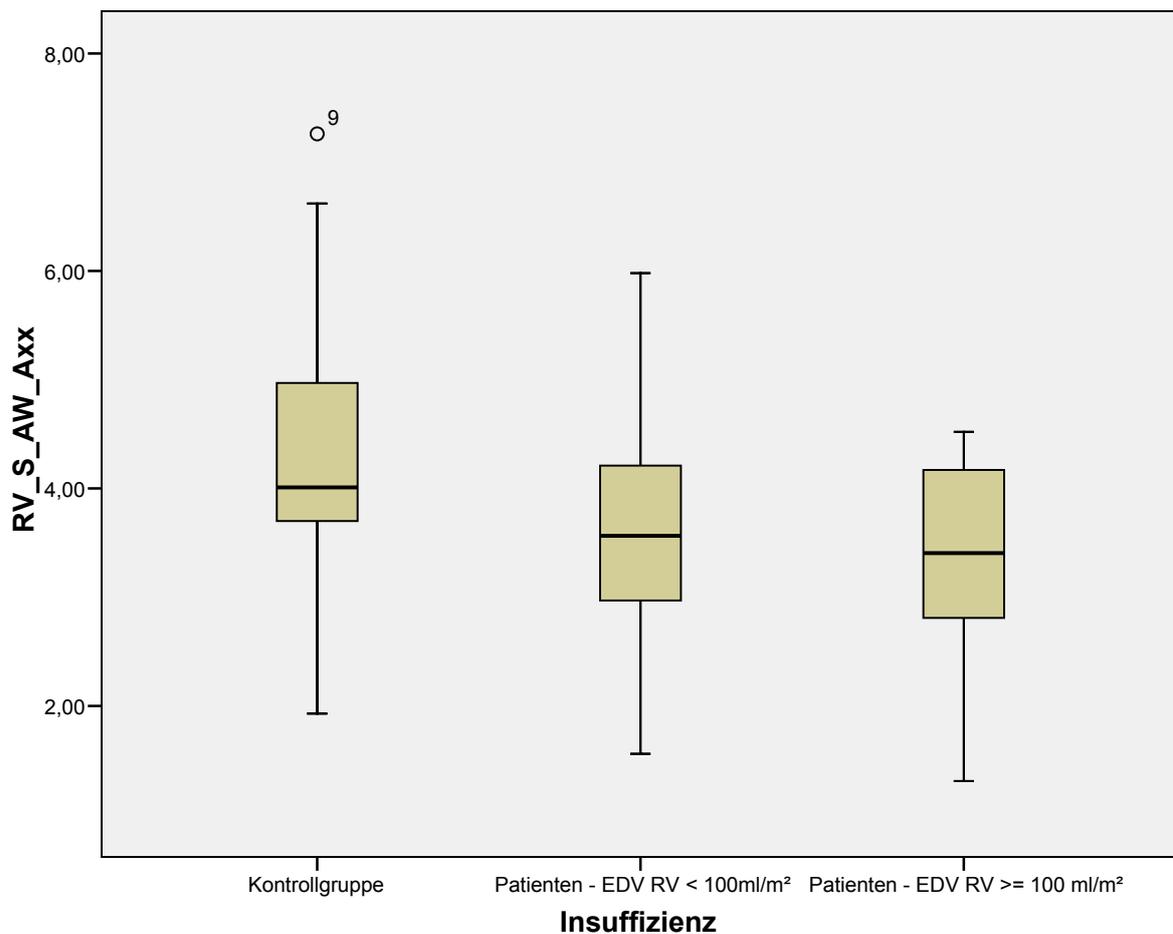
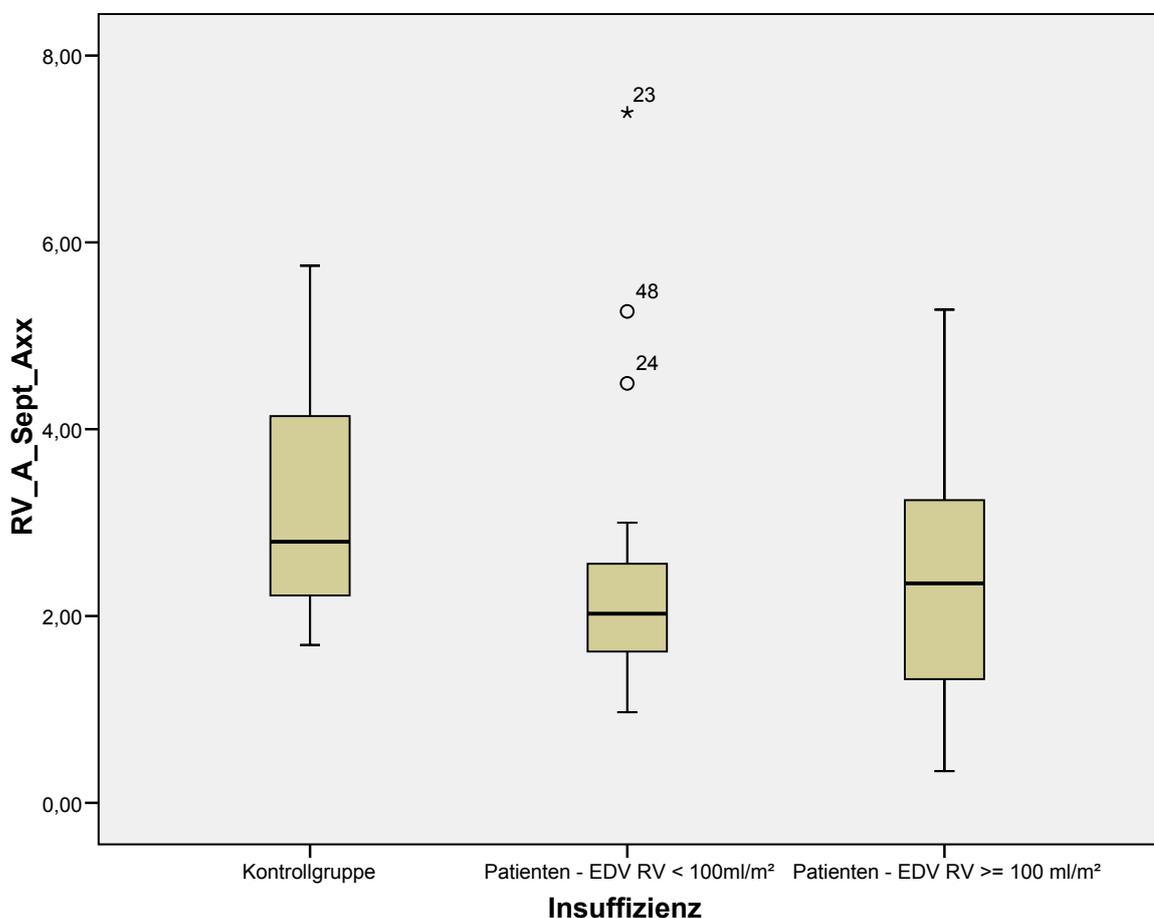


Abb. 13. Myokardiale Geschwindigkeit (cm/s) in der Systole (S-Welle) für den absoluten Apex der rechtsventrikulären Außenwand von Kontrollgruppe, Patienten mit EDV-RV <100 ml/m², und Patienten mit EDV-RV ≥ 100 ml/m². Boxplots stellen Median und Quartilen, Whiskers 5. und 95. Perzentile dar.

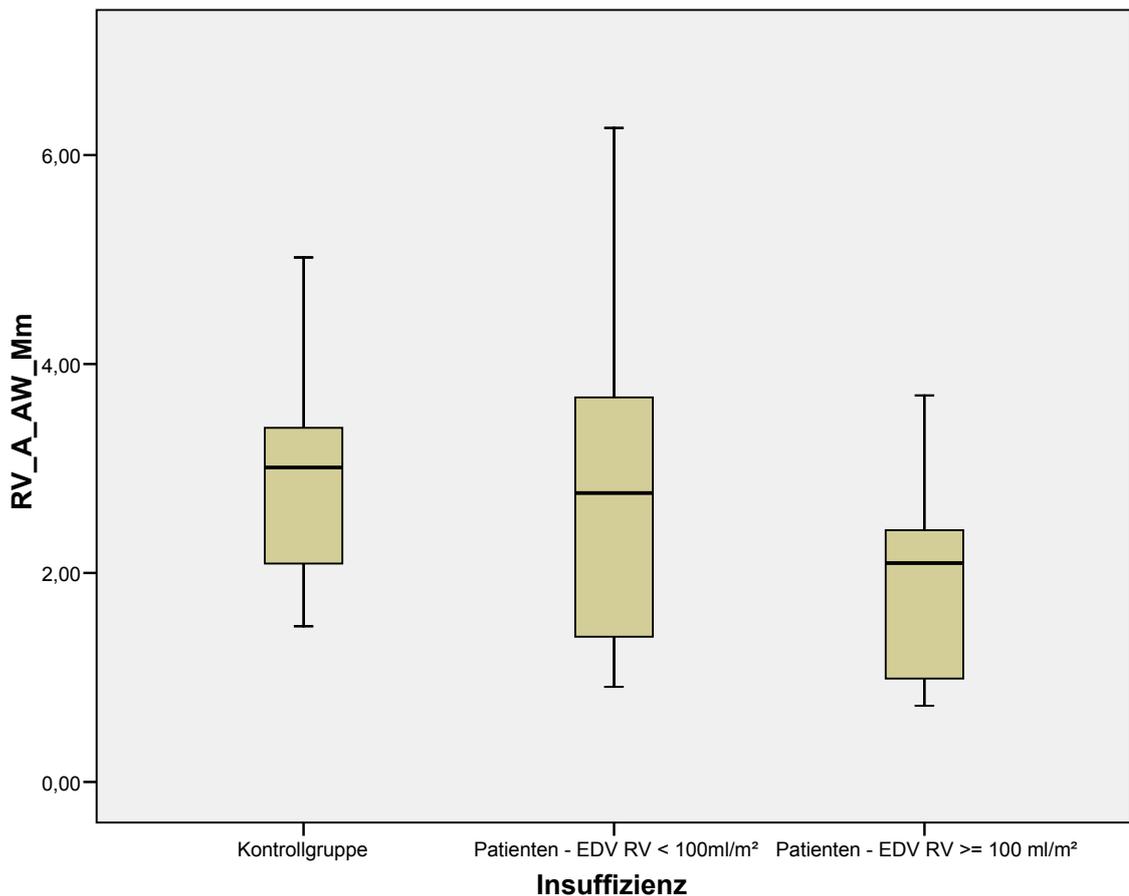
Während der frühen Diastole (E-Welle) konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der absoluten Myokardgeschwindigkeit und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen identifiziert werden (siehe [Tabelle 6.14](#)).

In der Spätdiastole (A-Welle) fand sich am absoluten Apex des Septums eine verminderte Geschwindigkeit nur bei den operierten Patienten mit enddiastolisch rechtsventrikulärem Volumen $<100 \text{ ml/m}^2$ ($p 0,029$, [Abb. 14](#)):



[Abb. 14](#). Myokardiale enddiastolische (A-Welle) Geschwindigkeit (cm/s) der absoluten Spitze des rechtsventrikulären Septums von Kontrollgruppe, Patienten mit $\text{EDV-RV} < 100 \text{ ml/m}^2$, und Patienten mit $\text{EDV-RV} \geq 100 \text{ ml/m}^2$. Boxplots stellen Median und Quartilen, Whiskers stellen 5. und 95. Perzentile dar.

Dagegen war in der Spätdiastole (A-Welle) die absolute Myokardgeschwindigkeit an der Außenwand des rechten Ventrikels nur bei den Patienten mit $EDV\text{-}RV \geq 100 \text{ ml/m}^2$ gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert ($p = 0,021$; [Abb. 15](#)):



[Abb. 15](#). Myokardiale enddiastolische (A-Welle) Geschwindigkeit (cm/s) der medianen rechtsventrikulären Außenwand von Kontrollgruppe, Patienten mit $EDV\text{-}RV < 100 \text{ ml/m}^2$, und Patienten mit $EDV\text{-}RV \geq 100 \text{ ml/m}^2$. Boxplots stellen Median und Quartilen, Whiskers stellen 5. und 95. Perzentile dar.

7.15. Pulmonalinsuffizienz und linker Ventrikel

Am linken Ventrikel fanden sich beim Vorhandensein einer Pulmonalinsuffizienz (PI) signifikante Unterschiede der myokardialen Geschwindigkeiten am häufigsten in der A-Welle (Tabelle 6.15.): In der späten Diastole waren bei PI Grad 3 die myokardialen Geschwindigkeiten in allen ROI's niedriger als in der Kontrollgruppe, signifikant war das für die Abschnitte Sept-AXX, AW-AXX und AW-MM. Bei PI Grad 2 war die spätdiastolische Geschwindigkeit bei AW-MM gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Auch gegenüber PI Grad 0 bzw. PI Grad 1 waren die enddiastolischen Geschwindigkeiten am basalen Septum bzw. an AW-AXX signifikant vermindert. Operierte TOF-Patienten ohne PI hatten im basalen Septum eine mittlere spätdiastolische Myokardialgeschwindigkeit von $3,45 \pm 0,65$ cm/s, die nicht nur signifikant höher war als die von Patienten mit PI Grad 3, sondern auch signifikant schneller als die der Kontrollgruppe.

Während der S-Welle waren bei PI Grad 3 die Myokardgeschwindigkeiten sämtlicher ROI's niedriger als in der Kontrollgruppe, signifikant war der Unterschied jedoch nur für AW-AXX. Bei PI Grad 1 waren die Geschwindigkeiten bei AW-MM und AW-BA signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Während der E-Welle fanden sich bei PI Grad 2 und 3 nur wenige signifikante Unterschiede, und zwar ausschließlich an der Aussenwand des linken Ventrikels, wo bei PI Grad 2 und 3 in der Region AW-BA, bei PI Grad 3 auch in der Region AW-MM die Geschwindigkeiten gegenüber der Kontrollgruppe vermindert waren.

Betrachtet man die Patienten mit einer PI Grad 3 isoliert, so fand sich eine signifikante stark positive Korrelation ($R_s = ,900$, $p = 0,037$) zur linksventrikulären Ejektionsfraktion allein für Muskelgeschwindigkeit der Region LV-AWMM während der Systole (Daten nicht tabellarisch dargestellt).

Tabelle 6.15: Untergruppen-Analyse der Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) für die 24 regions of interest des linken Ventrikels im Vergleich von Kontrollgruppe und operierten TOF Patienten und in Abhängigkeit vom Grad der Pulmonalinsuffizienz (PI). Daten sind Mittelwerte \pm SD und Mann-Whitney U-Tests. Abkürzungen siehe Abschnitt 5.2.1. Signifikant ($p \leq 0.05$) *im Vergleich zur Kontrollgruppe; °im Vergleich zu PI-Grad 0; ¹im Vergleich zu PI-Grad 1; ²im Vergleich zu PI-Grad 2; ³im Vergleich zu PI-Grad 3.

Phase	ROI	Kontrolle	TOF PI-0	TOF PI-1	TOF PI-2	TOF PI-3
S	Sept-AXX	4,12 \pm 1,50	3,28 \pm 1,25	3,20 \pm 0,67	3,57 \pm 1,83	3,39 \pm 1,15
	Sept-AX	3,81 \pm 1,80	3,52 \pm 1,46	2,94 \pm 0,62	3,20 \pm 1,44	3,26 \pm 1,40
	Sept-MM	2,87 \pm 0,73	3,02 \pm 0,77	3,30 \pm 1,07	3,96 \pm 1,08 *	2,42 \pm 1,37
	Sept-BA	3,50 \pm 0,87	4,27 \pm 1,93	3,32 \pm 1,29	4,43 \pm 1,39	2,88 \pm 1,95
	AW-AXX	4,45 \pm 1,55	3,40 \pm 1,04	3,45 \pm 0,65	3,43 \pm 1,34	2,94 \pm 0,90 *
	AW-AX	4,02 \pm 1,41	3,08 \pm 0,99	3,45 \pm 0,57	3,38 \pm 1,29	2,72 \pm 0,78
	AW-MM	3,32 \pm 1,02	2,50 \pm 0,87	2,17 \pm 0,67 *	2,55 \pm 1,23	3,18 \pm 0,98
	AW-BA	3,25 \pm 1,21	2,42 \pm 0,43	2,09 \pm 0,81 * ²	3,39 \pm 0,99 ¹	2,57 \pm 0,72
E	Sept-AXX	3,70 \pm 1,17	2,83 \pm 1,35	3,33 \pm 1,50	3,56 \pm 2,22	2,97 \pm 1,79
	Sept-AX	2,93 \pm 1,43	2,82 \pm 1,38	3,07 \pm 1,22	3,65 \pm 2,00	1,85 \pm 1,40
	Sept-MM	2,65 \pm 0,84	2,80 \pm 1,36	3,88 \pm 3,26	4,28 \pm 2,87	3,13 \pm 2,53
	Sept-BA	2,94 \pm 1,25	3,47 \pm 0,88	3,29 \pm 1,87	3,84 \pm 1,41	4,46 \pm 2,23
	AW-AXX	3,54 \pm 0,77	3,22 \pm 1,54	3,78 \pm 1,83	4,51 \pm 3,14	3,59 \pm 2,29
	AW-AX	3,04 \pm 0,75	3,09 \pm 1,48	3,15 \pm 1,67	4,66 \pm 2,87	2,95 \pm 1,26
	AW-MM	2,65 \pm 0,84	1,95 \pm 0,55	2,47 \pm 1,43	2,18 \pm 1,50	1,56 \pm 0,96 *
	AW-BA	2,81 \pm 1,30	1,87 \pm 1,02	2,99 \pm 2,04	1,49 \pm 0,72 *	1,25 \pm 0,70 *
A	Sept-AXX	3,12 \pm 1,39	3,28 \pm 1,25 ³	2,67 \pm 0,98	2,64 \pm 1,14	1,56 \pm 0,96 *°
	Sept-AX	2,73 \pm 1,38	2,19 \pm 1,5	2,13 \pm 0,97	2,46 \pm 1,55	1,76 \pm 1,07
	Sept-MM	1,86 \pm 0,73	1,92 \pm 1,60	3,51 \pm 1,57 *	2,06 \pm 1,45	1,88 \pm 1,46
	Sept-BA	2,41 \pm 0,69	3,45 \pm 0,65* ³	2,87 \pm 1,12	2,58 \pm 1,35	1,80 \pm 0,96 °
	AW-AXX	3,35 \pm 1,50	3,28 \pm 1,33	3,12 \pm 0,74 ³	3,10 \pm 1,47	1,83 \pm 0,65 * ¹
	AW-AX	2,43 \pm 1,15	2,66 \pm 0,85	2,60 \pm 0,77	2,66 \pm 2,13	1,97 \pm 1,00
	AW-MM	2,97 \pm 0,97	1,75 \pm 0,85 *	2,32 \pm 1,21	1,47 \pm 0,61 *	1,24 \pm 0,70 *
	AW-BA	2,45 \pm 1,24	1,53 \pm 0,65	1,81 \pm 0,76	1,68 \pm 0,99	1,15 \pm 0,50

7.16. Pulmonalinsuffizienz und rechter Ventrikel

Am rechten Ventrikel fanden sich beim Vorhandensein einer Pulmonalinsuffizienz (PI) signifikante Unterschiede der myokardialen Geschwindigkeiten am häufigsten in der S-Welle und am Ventrikelseptum (Tabelle 6.16.). Bei PI Grad 3, nicht aber bei PI Grad 2 waren die Geschwindigkeiten niedriger als in der Kontrollgruppe, die Unterschiede waren meist nicht signifikant. Lediglich am basisnahen Septum war die Geschwindigkeit bei PI Grad 3 mit $1,57 \pm 0,70$ cm/s weniger als halb so hoch wie die der Kontrollgruppe und war auch gegenüber den leichteren Graden von PI signifikant erniedrigt.

In der E-Welle fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant abweichende Geschwindigkeiten ausschließlich an der Aussenwand, und zwar waren fast alle Geschwindigkeiten höher als in der Kontrollgruppe. Signifikant war das bei PI Grad 3 für die Bereiche AW-AX und AW-BA und bei PI Grad 2 für den Bereich AW-XXX. Auch operierte TOF-Patienten ohne PI hatten bei AW-AX eine höhere Geschwindigkeit als die Kontrollgruppe.

In der A-Welle waren bei PI alle Geschwindigkeiten niedriger als in der Kontrollgruppe. Signifikant war das bei PI Grad 3 für die Region AW-MM und bei PI Grad 1 für die Region Sept-XXX. Eine weitere regionale Fokussierung der verminderten Geschwindigkeit liess sich hier nicht ausmachen.

Betrachtet man die Patienten mit einer PI Grad 3 isoliert, so fand sich eine signifikante positive Korrelation zur rechtsventrikulären Ejektionsfraktion für die Muskelgeschwindigkeit der Region RV-AWBA während der Systole (R_s ,889, $p= 0,019$) und für die der Region RV-Sept-BA während der frühen Diastole (R_s ,889, $p= 0,019$, Daten nicht tabellarisch dargestellt).

Tabelle 6.16: Untergruppen-Analyse der Myokardgeschwindigkeiten (cm/s) für die 24 regions of interest des rechten Ventrikels im Vergleich von Kontrollgruppe und operierten TOF Patienten und in Abhängigkeit vom Grad der Pulmonalinsuffizienz (PI). Daten sind Mittelwerte \pm SD und Mann-Whitney U-Tests. Abkürzungen siehe Abschnitt 5.2.1. Signifikant ($p \leq 0.05$) *im Vergleich zur Kontrollgruppe; °im Vergleich zu PI-Grad 0; ¹im Vergleich zu PI-Grad 1; ²im Vergleich zu PI-Grad 2; ³im Vergleich zu PI-Grad 3.

Phase	ROI	Kontrolle	TOF PI-0	TOF PI-1	TOF PI-2	TOF PI-3
S	Sept-AXX	4,11 \pm 1,52	3,69 \pm 1,78	3,15 \pm 0,51 ³	3,72 \pm 0,73	4,12 \pm 0,65 ¹
	Sept-AX	3,87 \pm 1,79	2,30 \pm 1,51 *	2,34 \pm 0,64	2,43 \pm 1,06	2,85 \pm 1,10
	Sept-MM	2,72 \pm 0,77	2,41 \pm 0,82	2,30 \pm 1,03	3,47 \pm 1,46	2,64 \pm 1,72
	Sept-BA	3,41 \pm 0,84	2,92 \pm 1,37 ³	2,81 \pm 0,57 ³	3,87 \pm 1,83 ³	1,57 \pm 0,70* ^{o12}
	AW-AXX	4,40 \pm 1,42	3,39 \pm 1,65	3,44 \pm 0,75	4,07 \pm 1,05	3,87 \pm 0,39
	AW-AX	3,97 \pm 1,42	3,60 \pm 1,95	3,09 \pm 0,68	3,37 \pm 1,12	3,33 \pm 1,03
	AW-MM	3,19 \pm 1,13	2,70 \pm 1,36	2,91 \pm 0,86	2,52 \pm 1,11	2,47 \pm 1,01
	AW-BA	2,97 \pm 1,26	2,77 \pm 1,35	3,26 \pm 0,93	3,17 \pm 0,78	3,32 \pm 1,34
E	Sept-AXX	3,44 \pm 1,05	4,23 \pm 2,48	2,84 \pm 1,91	4,47 \pm 1,72	5,13 \pm 2,37
	Sept-AX	2,83 \pm 1,40	2,99 \pm 1,12	2,38 \pm 1,98	3,16 \pm 1,11	4,22 \pm 2,03
	Sept-MM	2,58 \pm 0,62	2,50 \pm 1,51	3,28 \pm 3,02	4,00 \pm 3,80	2,44 \pm 1,83
	Sept-BA	2,69 \pm 0,96	2,93 \pm 1,72	3,86 \pm 3,10	2,95 \pm 1,17	2,72 \pm 1,66
	AW-AXX	3,57 \pm 0,75	4,14 \pm 2,13	3,66 \pm 2,98	5,35 \pm 1,82 *	5,67 \pm 3,59
	AW-AX	2,84 \pm 0,81	3,99 \pm 1,15 *	4,74 \pm 3,04	4,69 \pm 2,38	4,69 \pm 2,79 *
	AW-MM	3,14 \pm 1,36	2,70 \pm 1,25	2,84 \pm 1,04	3,77 \pm 2,15	2,69 \pm 2,37
	AW-BA	2,75 \pm 1,04	2,79 \pm 1,30	4,10 \pm 1,77	3,51 \pm 0,69	4,79 \pm 2,65 *
A	Sept-AXX	3,23 \pm 1,36	2,65 \pm 2,27	1,68 \pm 0,31 *	2,80 \pm 1,34	2,89 \pm 1,70
	Sept-AX	2,61 \pm 1,39	2,92 \pm 1,92	1,62 \pm 1,00	2,45 \pm 1,16	1,94 \pm 2,08
	Sept-MM	1,91 \pm 0,64	1,83 \pm 0,93	3,12 \pm 2,49	1,60 \pm 0,77	1,34 \pm 0,67
	Sept-BA	2,23 \pm 0,49	1,48 \pm 0,97 *	1,59 \pm 0,85	2,52 \pm 0,91	1,72 \pm 1,17
	AW-AXX	3,36 \pm 1,55	2,65 \pm 1,83	2,01 \pm 1,06	2,51 \pm 0,92	2,17 \pm 1,29
	AW-AX	2,61 \pm 1,08	2,61 \pm 1,58	1,81 \pm 1,27	2,68 \pm 0,87	2,09 \pm 1,39
	AW-MM	2,91 \pm 1,02	2,49 \pm 0,94	2,26 \pm 1,65	2,92 \pm 1,92	1,76 \pm 0,96 *
	AW-BA	2,44 \pm 1,25	2,26 \pm 1,37	2,21 \pm 1,11	2,51 \pm 1,61	1,69 \pm 0,64

7.17. Septumbewegung physiologisch / paradox

Bei drei Patienten bewegte sich das Septum während der Systole klar auf das Zentrum des rechten Ventrikels zu. Die Unterscheidung wurde anhand der Kurvenverläufe aus dem Cardiac-Tool gemacht, visuell mit den Video-Loops abgeglichen und entsprechend bestätigt. Es folgt eine Einzelfallbetrachtung dieser drei Patienten P11w, P25m und P33w.

Das 6jährige Kind P33w war im Alter von 5 Monaten operiert worden. Es hatte ein sehr deutlich paradoxes Bewegungsmuster wie in Abb. 16 dargestellt. Das Pfeildiagramm des linken Ventrikels zeigt in der Systole (S-Welle) eine Bewegung der Außenwand zum Zentrum (im Bild: Nach oben), und eine Bewegung des Septums (oben) ebenfalls nach oben, also in Richtung auf den rechten Ventrikel. Das Pfeildiagramm des rechten Ventrikels zeigt in der S-Welle (systolisch) eine konzentrische Bewegung von Außenwand und Septum in Richtung auf das Zentrum des rechten Ventrikels. (Vergl. 4.3.3.).

Bezugspunkt für die Geschwindigkeitsrichtung stellt jeweils das Ventrikelzentrum dar. Für die Geschwindigkeitsrichtung zum Zentrum hin werden positive Werte, und vom Zentrum weg negative Werte angegeben.

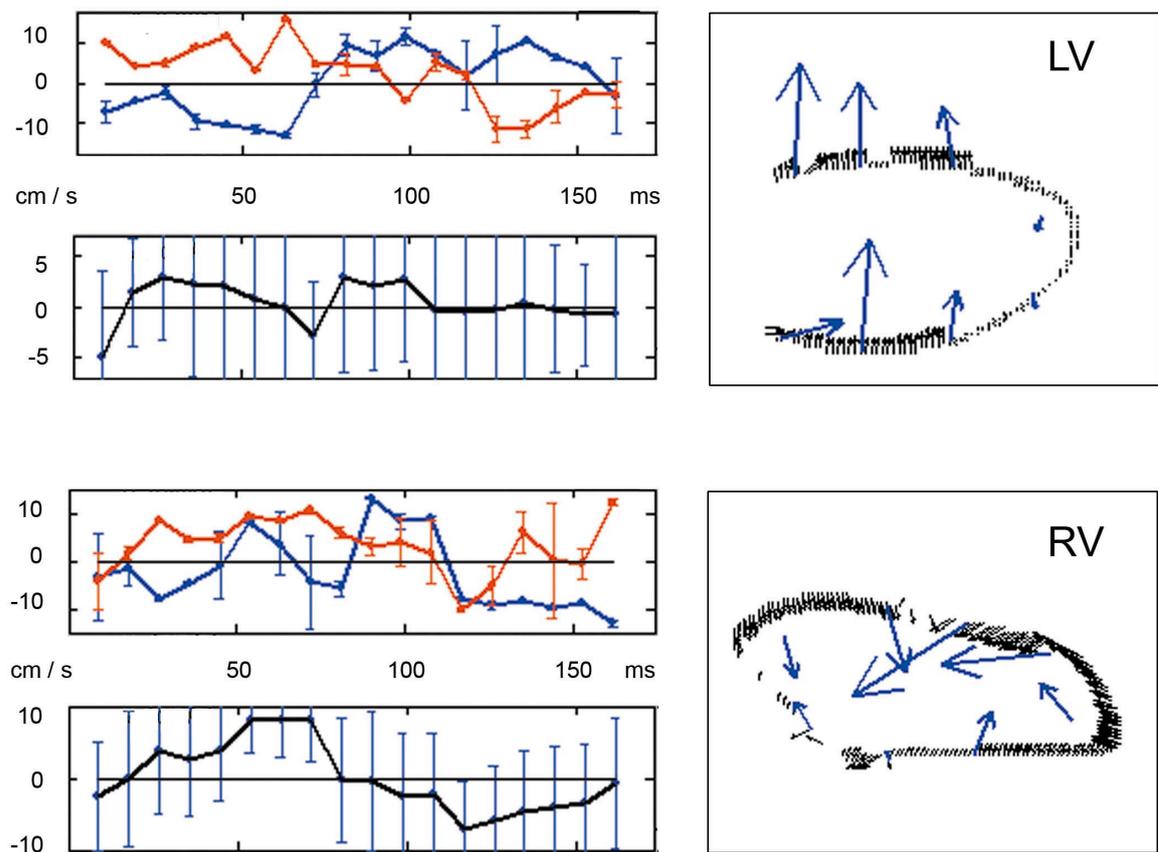


Abb. 16. Radiale Geschwindigkeiten (cm/s) von Außenwand (rot) und Septum (blau) der beiden Ventrikel von Pat.33w während des gesamten Herzzyklus. Septum und Außenwand des linken Ventrikels zeigen eine vollständig parallele Bewegung, sichtbar an der perfekten Spiegelung der roten und der blauen Kurve. Darunter (schwarze Kurven) globale Radialgeschwindigkeiten, im Bereich S sehr schnell. Das obere Pfeildiagramme bestätigt die Parallelverschiebung von linker Außenwand und Septum. Das untere Pfeildiagramm zeigt eine schnelle konzentrische Bewegung von rechter Außenwand und Septum zur Mitte des rechten Ventrikels. Bezugspunkt für die Geschwindigkeitsrichtung stellt jeweils das Ventrikelzentrum dar.

Die magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparameter von P33w lagen sämtlich in dem für operierte TOF-Patienten typischen Bereich:

Linker Ventrikel: EFLV 61%; SVLV 49 ml/m²; ESVLV 32 ml/m²; EDVLV 81 ml/m²; mmLV 40 g/m².

Rechter Ventrikel: EFRV 55%; SVRV 58 ml/m²; ESVRV 48 ml/m²; EDVRV 105 ml/m²; mmRV 29 g/m².

Das Kind zeigte in beiden Ventrikeln Auffälligkeiten der Spitzengeschwindigkeiten:

Am linken Ventrikel war in der Systole die Geschwindigkeit am medialen Septum mit 4,45 cm/s höher als beim Durchschnitt der TOF-Patienten. Die Außenwand wies dagegen am absoluten Apex (1,92 cm/s) und apexnah (1,88 cm/s) niedrigere Spitzengeschwindigkeiten auf als die meisten anderen Patienten. In der frühen Diastole gab es bei keiner ROI Abweichungen von den für operierte TOF-Patienten typischen Geschwindigkeiten. In der Spätdiastole (A-Welle) fand sich bei dieser Patientin am Septum kein wesentlicher Unterschied zu den bei TOF-Patienten üblichen Spitzengeschwindigkeiten; die Außenwand zeigte jedoch am absoluten Apex (1,15 cm/s), apexnah (1,81 cm/s) und medial (1,28 cm/s) besonders niedrige, im basisnahen Abschnitt (3,24 cm/s) jedoch besonders hohe Geschwindigkeiten.

Am rechten Ventrikel war die systolische Spitzengeschwindigkeit am absoluten Apex des Septums mit 4,46 cm/s überdurchschnittlich hoch, die übrigen systolischen Geschwindigkeiten an Septum und Außenwand lagen in dem für TOF-Patienten typischen Bereich. In der Frühdiastole lagen alle Septumgeschwindigkeiten in dem für TOF-Patienten typischen Bereich, die an der Außenwand etwas darunter. In der A-Welle lagen die meisten Geschwindigkeiten im TOF-typischen Bereich, am basisnahen Segment der Außenwand war eine Messung nicht möglich.

Die 20jährige Patientin P11w wurde zuletzt mit 8 Jahren operiert. Bei ihr fanden sich unter allen Patienten die niedrigsten rechtsventrikulären Volumina, eher nicht als Artefakt, sondern als Folge der extremen Verdrehung des Septums bei massiver Hypertrophie der rechtsventrikulären Trabekel. Die magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparameter waren:

Linker Ventrikel: EFLV 59%; SVLV 44 ml/m²; ESVLV 31 ml/m²; EDVLV 76 ml/m²; mmLV 56 g/m².

Rechter Ventrikel: EFRV 65%; SVRV 18 ml/m²; ESVRV 10 ml/m²; EDVRV 28 ml/m²; mmRV 26 g/m².

Die Patientin zeigte an beiden Ventrikeln auffällige Spitzengeschwindigkeiten in mehreren ROI's: Am linken Ventrikel hatte sie systolisch am medialen Septum mit 1,05 cm/s und am basisnahen Septum mit 2,36 cm/s deutlich niedrigere Myokardgeschwindigkeiten als die übrigen Patienten. Auch frühdiastolisch hatte die Patientin am medialen Septum mit 1,65 cm/s eine besonders niedrige, an der basisnahen Außenwand mit 4,46 cm/s jedoch eine besonders hohe Geschwindigkeit. Spätdiastolisch war die Geschwindigkeit des basisnahen Septums mit 4,26 cm/s besonders hoch; dies und auch der Befund einer mit 0,70 cm/s extrem niedrigen Geschwindigkeit an der medialen Außenwand bei gleichzeitig mit 5,68 cm/s besonders hoher Geschwindigkeit an der basisnahen Außenwand zeigt an, dass die spätdiastolische Bewegung des Myokards einem komplexen Muster folgt. Wahrscheinlich hatte die Patientin eine Dyssynchronie.

Am rechten Ventrikel waren die systolischen Spitzengeschwindigkeiten am medialen Septum (1,61 cm/s) und am absoluten Apex der Außenwand (1,91 cm/s) besonders niedrig, im medialen Bereich der Außenwand (4,26 cm/s) jedoch besonders hoch. In der Frühdiastole war die Septumgeschwindigkeit am absoluten Apex (5,24 cm/s) besonders hoch, im apexnahen Septum (1,60 cm/s) jedoch besonders niedrig. An der Außenwand lagen alle frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeiten in dem für TOF-Patienten typischen Bereich. In der Spätdiastole waren die Geschwindigkeiten am absoluten Apex des Septums mit 4,49 cm/s deutlich höher, die am medialen Septum mit 0,91 cm/s deutlich niedriger als bei den übrigen TOF-Patienten. An der Außenwand des rechten Ventrikels lagen alle Geschwindigkeiten (AW-AXX 4,00 cm/s; AW-AX 3,65 cm/s; AW-MM 3,96 cm/s; AW-BA 3,80 cm/s) über dem Durchschnitt der TOF-Patienten.

Abb. 17 stellt für Pat.11w oben die linksventrikulären Bewegungsgeschwindigkeiten von Außenwand (rot) und Septum (blau), jeweils basisnah dar, während sämtlicher 18 Zeitpunkte des gesamten Herzzyklus. Man erkennt, dass sich die Außenwand analog zum regulären Kurvenverlauf bewegt, während das Septum in der S-, E- und A-Welle einen gegenläufigen Verlauf zeigt. Unten dargestellt sind die gleichen Verhältnisse für die Bewegung des rechten Ventrikels und des Septums in Bezug auf die Mitte des rechten Ventrikels. (Vergl. 4.3.3.).

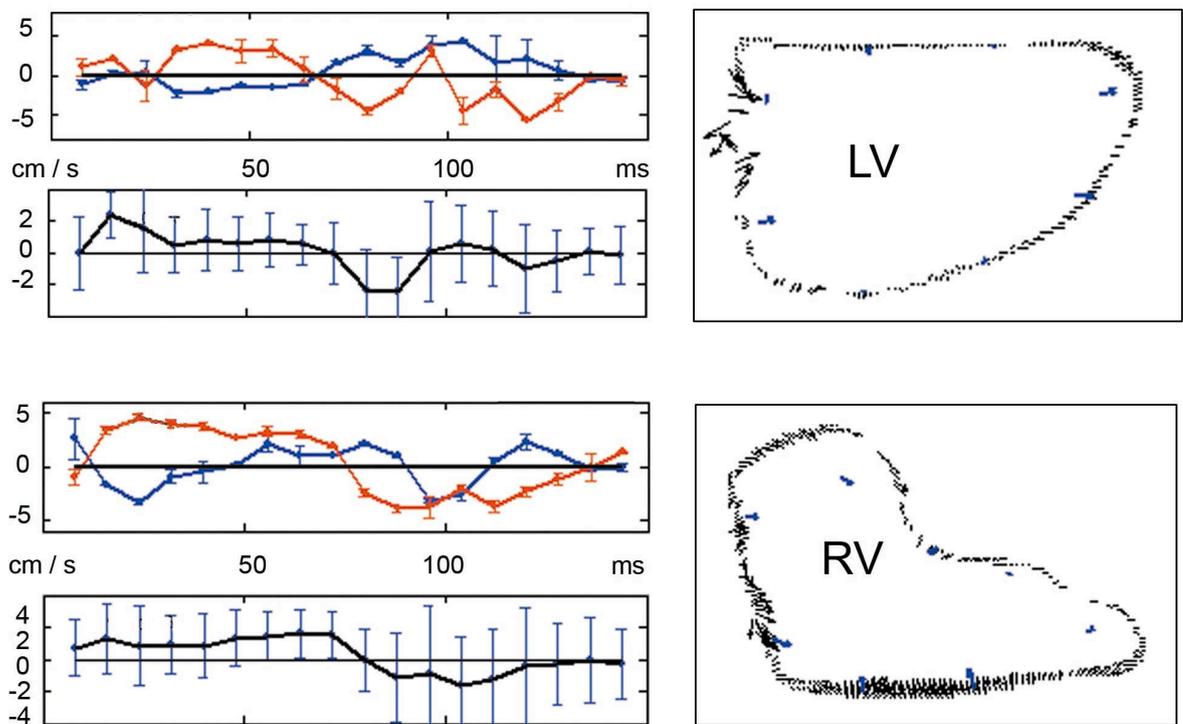


Abb. 17. Radiale Geschwindigkeiten (cm/s) von Außenwand (rot) und Septum (blau) der beiden Ventrikel von Pat.11w während des gesamten Herzzyklus. Septum und Außenwand des linken Ventrikels zeigen eine parallele Bewegung, was an der Spiegelung der roten und blauen Kurve zu erkennen ist. Darunter (schwarze Kurven) globale Radialgeschwindigkeiten. Die Pfeildiagramme (rechts) sind in maximaler Kontraktion (S-Welle) dargestellt, die kurzen Vektoren entsprechen dem Umkehrpunkt der Bewegungsrichtung. Bezugspunkt für die Geschwindigkeitsrichtung stellt jeweils das Ventrikelzentrum dar.

Bei dem mit 61 Jahren ältesten Patienten P25m fand sich die stärkste rechtsventrikuläre Dilatation der gesamten Studienpopulation. Linksventrikulär lagen bei dem stark dekompenzierten Herzen keine magnetresonanztomographisch bestimmten Funktionsparameter vor. Die magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparameter des rechten Ventrikels waren:

EFRV 53%; SVRV 167 ml/m²; ESVRV 148 ml/m²; EDVRV 315 ml/m²; mmRV 75 g/m².

Am linken Ventrikel lagen die systolischen Spitzengeschwindigkeiten aller ROI's im für TOF-Patienten typischen Bereich. In der E-Welle war die Geschwindigkeit der apexnahen Außenwand mit 0,61 cm/s extrem niedrig. Spätdiastolisch waren die septalen Geschwindigkeiten am absoluten Apex (4,11 cm/s), apexnah (3,84 cm/s) und medial (3,55) besonders hoch, während das basisnahe Septum mit 1,67 cm/s eine ungewöhnlich niedrige absolute Geschwindigkeit aufwies.

Die unten dargestellte linksventrikuläre Bewegungskurve (Abb. 18) zeigt die paradoxe Bewegung etwas weniger ausgeprägt als bei Patientin P11w (Abb. 17). Geschwindigkeiten für den rechten Ventrikel liegen nicht vor, eine Segmentierung war bei dem extrem dilatierten Ventrikel und damit verbundener sehr dünner Wand nicht möglich.

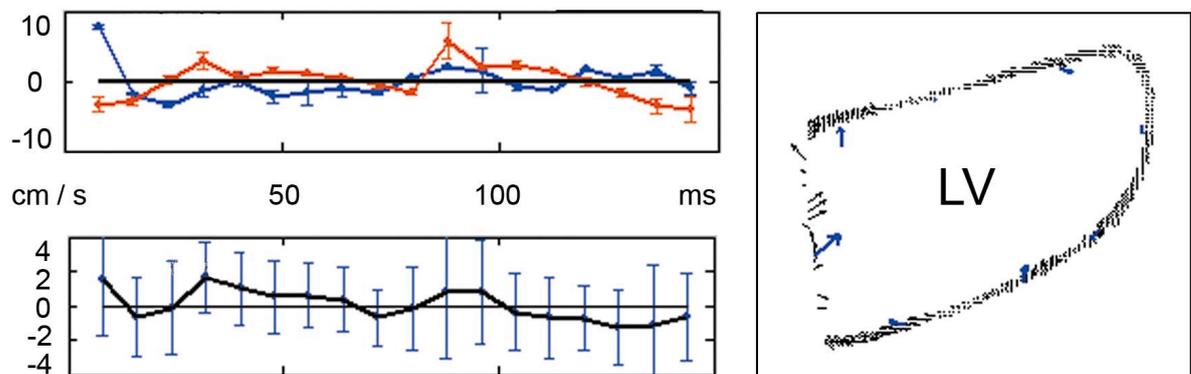


Abb. 18. Radiale Geschwindigkeiten (cm/s) von Außenwand (rot) und Septum (blau) des linken Ventrikels von Pat.25m während des gesamten Herzzyklus. Septum und Außenwand des linken Ventrikels zeigen eine weitgehend parallele Bewegung. Darunter (schwarze Kurven) globale Radialgeschwindigkeiten. Das Pfeildiagramme (rechts) ist in S-Welle registriert, geringe myokardiale Geschwindigkeiten in allen Regionen (Pat25m). Bezugspunkt für die Geschwindigkeitsrichtung stellt jeweils das Ventrikelzentrum dar.

7.18. Alter und Geschlecht

1. Die Kontrollgruppe gibt für die Frage alters- und geschlechtsspezifischer Besonderheit der myokardialen Geschwindigkeiten keine sinnvolle Information, da fast alle Kontrollpersonen männlich und im gleichen Alter waren. Zu dieser Untersuchung wurden deshalb nur die TOF-Patienten herangezogen. Es fand sich eine signifikant schnellere myokardiale Bewegung bei den Patienten unter 19 Jahren, und dieser Unterschied kann nicht durch eine altersbedingt unterschiedliche Herzfrequenz erklärt werden (Tabelle 6.18.). Zwischen weiblichen und männlichen Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der globalen Myokardgeschwindigkeit und Herzfrequenz (Tabelle 6.19.).

Tabelle 6.18. Beziehung zwischen Alter, globaler Myokardgeschwindigkeit und Herzfrequenz bei 38 Patienten mit operierter TOF. Daten sind $m \pm SD$, Mann-Whitney-Test.

Alter (Jahre)	1-18, n=19	19-61, n=19	p
Globalgeschwindigkeit (cm/s)	$2,99 \pm 1,72$	$2,92 \pm 1,36$	0,004
Herzfrequenz (min^{-1})	71 ± 10	68 ± 13	0,085

Tabelle 6.19. Beziehung zwischen Geschlecht, globaler Myokardgeschwindigkeit und Herzfrequenz bei 38 Patienten mit operierter TOF. Daten sind $m + SD$, Mann-Whitney-Test.

Geschlecht	weiblich, n=19	männlich, n=19	p
Globalgeschwindigkeit (cm/s)	$2,86 \pm 1,54$	$3,01 \pm 1,50$	0,278
Herzfrequenz (min^{-1})	67 ± 15	71 ± 9	0,231

8. Methodendiskussion

8.1. Magnetresonanztomographie / Reproduzierbarkeit

Zur Untersuchung der Ventrikelfunktion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Man muss zwischen der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie unterscheiden. Beide Techniken können sowohl die Anatomie als auch den Blutfluss und die Bewegungsdynamik des Herzmuskels darstellen. Die hier verwendete Methode der Wandgeschwindigkeitsmessung mit dem MRT kann mit verschiedenen Einstellungen durchgeführt werden. Alternativ zu unserer Methode wurden von anderen Arbeitsgruppen auch höhere Feldstärken verwendet: Obwohl die Signal-to-Noise-Ratio bei 3 T gegenüber 1,5 T um 34% erhöht ist, waren Bildqualität und Erkennung der systolischen und diastolischen Beschleunigung bei 1,5 T deutlich besser [80].

Die Abhängigkeit der MRT-Techniken vom Untersucher ist akzeptabel: Für die Funktionsmessung am rechten Ventrikel gesunder Probanden sowie Patienten mit Herzinsuffizienz und Ventrikelhypertrophie fanden Grothues et al. Interobserver-Varianzen zwischen 6 und 14% [35].

Am Phantom und an gesunden Patienten fanden Markl et al. für die 4-D Phasenkontrast-MRT Flussmessung eine exzellente Reproduzierbarkeit [56].

Bei Patienten mit operierter TOF fanden Beerbaum et al. bezüglich der Volumetrie in einer verblindeten Studie eine initiale Interobserver-Varianz von 19-22%, die durch Trainingsprogramme auf 7-10% reduziert werden konnte [8].

Für die Reproduzierbarkeit der MRT-bestimmten Ventrikelfunktion fanden Mooij et al. [61] bei Patienten mit korrigierter TOF sehr hohe Interobserver-Korrelationen: Am linken Ventrikel: LV-EF 0,82; LV-SV 0,96; LV-ESV 0,88; LV-EDV 0,97; LV-MM 0,94. Am rechten Ventrikel fanden die gleichen Autoren: RV-EF 0,82; RV-SV 0,91; RV-ESV 0,93; RV-EDV 0,97, RV-MM 0,83. Bei herzgesunden Jugendlichen von 15-17 Jahren fanden Robbers-Visser et al. Interobserver-Variationskoeffizienten von 2,1% bis 13,9% für EDV, ESV und die Muskelmasse beider Ventrikel [73].

8.2. Retrospektives gating

Das Retrospektive Gating ermöglicht im Gegensatz zum Prospektiven Gating die nachträgliche Zuordnung der gespeicherten MRT-Daten zu den einzelnen Phasen des Herzzyklus und damit auch eine komplette Abdeckung des Herzzyklus ohne enddiastolische bzw. frühsystolische Lücke. Wie bei Gutberlet dargestellt [37], werden die akquirierten Aufnahmen erst in der Rekonstruktionsphase den einzelnen Zeiten des Herzzyklus zugeordnet, wodurch Geschwindigkeiten zu gleichmäßig über den Herzzyklus verteilten Zeitpunkten messbar werden, was insbesondere zur Beurteilung der diastolischen Funktion sowohl zur Wandgeschwindigkeitsmessung als auch zur Flussmessung über Klappen und Gefäßen eingesetzt von Vorteil ist [37]. Bei stark veränderter Pulmonalklappe oder hypertrophiertem Trabekelwerk kann die Abgrenzung des rechten Ventrikels schwierig oder unmöglich sein [78].

8.3. Datenerhebung mit dem Cardiac Tool

Das Cardiac Tool ist ein speziell zur Auswertung der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie des Herzens in der Arbeitsgruppe von Markl und Jung entwickeltes Programm, in dem vielfältige Korrektur- und Optimierungsmöglichkeiten bestehen und welches die Messung der Radial-, der Rotations- und der Longitudinalgeschwindigkeiten definierbarer Myokardregionen ermöglicht [47] [55]. Nach angemessener Einarbeitung traten folgende Probleme mit dieser Software auf:

1. Das Septum musste zweimal segmentiert werden, jeweils für die Messung am linken und am rechten Ventrikel. Die Zuordnung erfolgte optisch, was bei sehr dünnem Septum schwierig sein konnte. Diese segmentierten Bereiche waren nicht vollständig deckungsgleich, sodass die gemessenen Geschwindigkeiten stets (geringfügig) voneinander abwichen.
2. Messfehler resultierten aus unexakter Segmentierung, evtl. waren die gemessenen Myokardregionen mit Blutvolumen vermischt. Bei mangelhafter Qualität der Bilder konnten Blut und Myokard in verschiedenen Phasen kaum unterschieden werden (siehe Abb. 3). Dieses Problem dürfte sich mit steigender Auflösung der Bilder und mit der in Entwicklung befindlichen automatisierten Segmentierung künftig bessern.
3. Messfehler entstanden auch durch fehlerhafte Auswertung der S, E, und A-Welle, insbesondere, wenn deren Verlauf nicht der Norm entsprach oder wenn Rhythmusstörungen bestanden.

4. Gelegentlich resultierten hohe Standardabweichungen. Da immer einige hundert Messwerte einer im Segment fokussierten Region zusammengefasst wurden und sich auch innerhalb dieser sehr kleinen Regionen große Differenzen der Bewegungsrichtung fanden, ergab sich eine so große Standardabweichung, so dass die gemessenen Werte zum Teil unbrauchbar wurden.

8.4. Messbarkeit der Myokard-Geschwindigkeiten:

Bei 6,3% aller Messungen konnte keine Geschwindigkeit bestimmt werden. Die mit 11% relativ hohe Missing-rate für die A-Welle erklärte sich dadurch, dass in der Enddiastole die Geschwindigkeiten oft sehr niedrig sind, da die aktive Kontraktion endet, und dass Werte unter 1 cm/s mit hoher SD von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Während in radialer Richtung größenordnungsmäßig vergleichbare Geschwindigkeiten in der S-Welle (positive Geschwindigkeit in Richtung auf das Ventrikelzentrum hin) und der E-Welle (negative Geschwindigkeit vom Ventrikelzentrum weg) gemessen wurden, konnten Buckberg et al. diastolische Geschwindigkeiten nur in longitudinaler Richtung messen [12]. Jung et al. verzichteten in ihrer regionalen Mapping-Studie auf enddiastolische Daten während der A-Welle [48]. Auch Studien, in denen bei operierten TOF-Patienten myokardiale Geschwindigkeiten gemessen wurden (Übersicht siehe [Tabelle 8.3.](#)), geben in der Regel keine Geschwindigkeiten in der Spätdiastole an. Somit ist unsere Studie eine der ersten, die solche Daten erhoben hat.

8.5. Vergleichbarkeit von MRT- und TDI-Geschwindigkeiten

Jung et al. verglichen MRT-Phasenkontrastmessung der myokardialen Geschwindigkeit mit TDI-Ergebnissen bei gesunden Probanden [45], fanden eine Korrelation von $r = 0,97$ und mit beiden Untersuchungstechniken ein biphasisches Profil der Radialgeschwindigkeiten während des gesamten Herzzyklus. Delfino et al. untersuchten 10 herzgesunde Kontrollpersonen und 10 Patienten mit Dyssynchronie [20] und fanden mit MRT höhere systolische und diastolische Spitzengeschwindigkeiten als mit TDI, jedoch eine hohe Korrelation von $r = 0,86$, entsprechend der Regressionsformel ($\text{TDI} = 0,59 * \text{MR} + 0,3$). Im Bland-Altman-Diagramm war die mit MRT gemessene Spitzengeschwindigkeit durchschnittlich $4,35 \pm 3,7$ cm/s höher als die TDI-gemessene. Diese Differenz dürfte einen Teil der Abweichungen unserer Messwerte von den mit Tissue-Doppler gemessenen Publikationen erklären. Van der Hulst et al. fanden dagegen im direkten

Methodenvergleich mit TDI eine um 0,4 cm/s niedrigere Geschwindigkeit als mit MRT, kamen aber dennoch zu dem Schluss, dass die beiden Methoden austauschbar seien [85]. Auch bei einem neuen Methodenvergleich, der sich auf die Aussenwand bzw. den Ausflusstrakt des rechten Ventrikels bei operierten TOF-Patienten konzentrierte, fanden Van der Hulst et al. sowohl für die E-Welle ($r = 0,92$ bzw. $0,92$) als auch für die A-Welle ($0,95$ bzw. $0,92$) gute Übereinstimmungen zwischen TDI- und MRT-gemessenen regionalen Geschwindigkeiten [86].

Die gute Übereinstimmung beider Methoden gilt nicht für die Untersuchung der Myokardfunktion und der Volumina: Zwar konnten Van der Zwaan et al. mit dreidimensionaler Echokardiographie zuverlässiger als mit zweidimensionaler das Volumen des rechten Ventrikels bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern bestimmen [87]. Aktuelle Metaanalysen haben aber gezeigt, dass auch die 3D-Echokardiographie gegenüber dem MRT die Herzvolumina systematisch und relevant unterschätzt, und zwar sowohl am rechten Ventrikel (23 Studien, [76]) als auch am linken Vorhof (14 Studien, [77]).

9. Ergebnisdiskussion

Die globale, nicht regional aufgeschlüsselte myokardiale Geschwindigkeit zeigt bereits, dass erhebliche Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe in Systole und Spätdiastole, nicht aber in der Frühdiastole bestehen. Dass sich beim Vergleich der globalen Myokardgeschwindigkeit aller Regionen und aller Herzzyklusphasen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit operierter TOF und Kontrollpersonen fanden, erklärt sich dadurch, dass die Myokardschädigung der Fallot-Herzens nicht immer diffus, sondern oft initial erst einmal auf den rechtsventrikulären Ausflusstrakt fokussiert ist. [17, 26, 34]

9.1. Linker Ventrikel

Zwischen unseren und den in der Literatur mitgeteilten, magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparametern des linken Ventrikels bei der korrigierten TOF gab es keine wesentlichen Unterschiede, wie Tabelle 8.1. zeigt:

Tabelle 8.1. Literaturvergleich von magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparametern des linken Ventrikels bei operierten Patienten mit TOF. Daten sind $m \pm SD$, außer bei Wald et al. (Median, Quartilen) und Ortega et al. (Median; range). PI+, mit; PI-, ohne Pulmonalinsuffizienz.

Studien	n	EF (%)	SV (ml/m ²)	ESV (ml/m ²)	EDV (ml/m ²)	mm (g/m ²)
Rebergen et al. 1993 [5]	18	62 \pm 6	45 \pm 5	28 \pm 8	72 \pm 10	k.A.
Helbing et al. 1996 [40] PI -	19	56 \pm 11	k.A.	k.A.	77 \pm 14	k.A.
Helbing et al. 1996 [40] PI +		49 \pm 12	k.A.	k.A.	86 \pm 16	k.A.
Singh et al. 1998 [79]	10	k.A.	39 \pm 8	49 \pm 14	88 \pm 18	k.A.
Vliegen et al. 2002 [89]	26	k.A.	k.A.	39 \pm 10	87 \pm 17	k.A.
Davlouros et al. 2002 [18]	85	k.A.	k. A.	26 \pm 14	76 \pm 21	k. A.
Knauth et al. 2008 [51]	88	60 \pm 9	k. A.	29 \pm 13	(Z = -0,04)	90 \pm 27
Mooij et al. 2008 [61]	20	60 \pm 7	48 \pm 12	32 \pm 8	81 \pm 16	51 \pm 9
Wald et al. 2009 [92]	64	59 (54-63)	81 (69-96) ml/beat	k.A.	k.A.	k.A.
Ortega et al. 2011 [67]	39	57 (32-71)	k. A.	39 (19-94)	89 (46-168)	k. A.
Fernandes et al. 2012 [23]	53	60 \pm 7	k.A.	36 \pm 9	83 \pm 16	k. A.
Eigene Daten	38	56 \pm 7	44 \pm 14	36 \pm 18	75 \pm 27	60 \pm 26

Bei unseren Patienten war die LV Ejektionsfraktion gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert, auch die übrigen Funktionsparameter des linken Ventrikels waren nicht pathologisch. Dieser Befund deutet darauf hin, dass unsere TOF-Patienten im Vergleich relativ stabil waren und nur wenige hochgradige pulmonale Regurgitation hatten. In einer Studie an 11 US-Zentren und 511 korrigierten TOF-Patienten fanden

Broberg et al. im Alter von 37 Jahren bei 21% der Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion, definiert als LV-EF $\leq 55\%$ [11]. In einer retrospektiven Studie wurden 12 Patienten analysiert, deren TOF erst im Alter von 20 Jahren korrigiert wurde und die im mittleren Alter von 45 Jahren am plötzlichen Herztod verstorben waren [31]. Die letzte Kontrolle hatte bei 42% dieser Patienten eine LV-EF von $<40\%$ ergeben. Dagegen hatten von 128 überlebenden Kontrollpatienten, deren TOF im mittleren Alter von 13 Jahren operiert wurde, im vergleichbaren Alter nur 9% eine LV-EF $< 40\%$.

9.2. Rechter Ventrikel

Unsere und die in der Literatur mitgeteilten magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparameter des rechten Ventrikels sind in Tabelle 8.2. einander gegenübergestellt: Dabei zeigt sich, dass unsere Patienten rechtsventrikulär ein niedrigeres enddiastolisches Volumen hatten als die Patienten aller verglichenen Studien. Auch diesen Befund erklären wir uns damit, dass unsere Patienten relativ stabiler waren als die in den meisten anderen Studien untersuchten TOF-Fälle.

Bemerkenswert ist die negative Korrelation der rechtsventrikulären EF mit der Geschwindigkeit an der Basis des rechtsventrikulären Septums in der Kontrollgruppe, während die TOF-Patienten an dieser ROI eine positive Korrelation aufwiesen (Abb. 9). Dies könnte durch den bei den Patienten genau in dieser Region eingenähten Patch verursacht sein.

In der Studie von Singh et al. waren ESV-RV und EDV-RV deutlich höher als bei unseren Patienten [79], was sich daraus erklärt, dass diese Autoren ausschließlich Kinder untersuchten, bei denen eine Patch-Erweiterungsplastik durchgeführt worden war. Auch in der Untergruppe 2 der Studie von Helbing et al. [40] (in welcher Patienten mit erheblicher Pulmonalis - Regurgitation untersucht wurden) und in der Studie von Oosterhof et al. [65] (in welcher Patienten mit transannulärem Patch untersucht wurden), waren die rechtsventrikulären Funktionsparameter stärker pathologisch als bei unseren Patienten.

Tabelle 8.2. Literaturvergleich von magnetresonanztomographisch gemessenen Funktionsparametern des rechten Ventrikels bei operierten Patienten mit TOF. Daten sind $m \pm SD$, außer bei Wald et al. (Median und Quartilen) und Ortega et al: (Median; range). PI+, mit; PI-, ohne Pulmonalinsuffizienz.

Studien	n	EF (%)	SV (ml/m ²)	ESV (ml/m ²)	EDV (ml/m ²)	mm (g/m ²)
Rebergen et al. 1993 [5]	18	59 \pm 8	63 \pm 14	48 \pm 27	111 \pm 37	k.A
Helbing et al. 1996 [40] PI -		54 \pm 7	k.A.	k.A.	106 \pm 19	25 \pm 7
Helbing et al. 1996 [40] PI +		51 \pm 11	k.A.	k.A.	129 \pm 40	26 \pm 6
Singh et al. 1998 [79]	10	35 \pm 6	44 \pm 8	79 \pm 26	122 \pm 33	k.A.
Vliegen et al. 2002 [89]	26	42 \pm 11	k.A.	66 \pm 35	114 \pm 35	k.A
Davlouros et al. 2002 [18]	85	52 \pm 9	60 \pm 18	56 \pm 24	116 \pm 33	k. A.
Oosterhof et al. 2005 [65]	24	46 \pm 9	70 \pm 17	86 \pm 36	158 \pm 47	k.A
Knauth et al. 2008 [51]	88	48 \pm 12	k. A.	66 \pm 33	(Z 3,91)	61 \pm 25
Mooij et al. 2008 [61]	20	51 \pm 8	72 \pm 19	70 \pm 28	142 \pm 13	35 \pm 7
Wald et al. 2009 [92]	64	44 (40-50)	120 (97-136) ml/beat	83 (61-101)	148 (121-176)	k-A.
Grothoff et al. 2011 [34]	35	45 \pm 15	53 \pm 16	64 \pm 24	117 \pm 32	38 \pm 21
Ortega et al. 2011 [67]	39	48 (21-76)	k. A.	73 (22-238)	136 (75-348)	k.A.
Fernandes et al. 2012 [23]	53	49 \pm 9	k. A.	k. A.	157 \pm 39	k. A.
Eigene Daten	38	45 \pm 10	46 \pm 28	56 \pm 28	102 \pm 27	41 \pm 20

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die MRT-Untersuchung von Grothoff et al., welche bei operierten TOF-Patienten vergrößerte rechtsventrikuläre Volumina und vermehrte Muskelmasse fanden, ebenso wie die in dieser Studie gleichfalls verminderte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion [34]. Bemerkenswerterweise fanden diese Autoren die Einschränkungen der rechtsventrikulären Funktion bereits 5 Jahre nach der Operation, sodass wahrscheinlich kränkere (bzw. später oder mit größerer Ausflusstrakt-Erweiterung operierte) Patienten untersucht wurden als in dieser Dissertation.

Als häufigstes Zeichen einer rechtsventrikulären Funktionsstörung fanden Abd El Rahman et al. bei 86% der Patienten mit operierter TOF eine Verkürzung der rechtsventrikulären isovolumetrischen Relaxationszeit [2]. Oosterhof et al. fanden bei Erwachsenen mit operierter TOF eine selektive Verzögerung der Aufnahme von Gadopentat-Dimeglumine im Bereich der rechtsventrikulären Ausflussbahn, besonders wenn diese erweitert war [65]. Der Befund dürfte im wesentlichen durch Fibrosierung bedingt sein, kann aber zum Teil auch durch dem Patch anhaftendes Kontrastmittel bedingt durch die fehlende Kontraktion des Patches bedingt sein.

In der vorliegenden Dissertation war ein Vergleich der myokardialen Geschwindigkeiten mit kardialen Funktionsparametern möglich: Zwischen enddiastolischem Volumen des rechten Ventrikels und Myokardgeschwindigkeit fanden sich insgesamt wenig Korrelationen, z.B. für das apexnahen Septum während der Frühdiastole. Zwischen Muskelmasse und Myokardgeschwindigkeiten fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

9.3. Myokardiale Geschwindigkeit

Statt der vereinfachenden Annahme, dass die Herzbewegung in erster Linie auf einer Kontraktion (Systole) und einer Relaxation (Diastole) beruht, vollzieht das Herz im Rahmen eines Zyklus eine komplexe Dreh-Wringbewegung. Grundlage dieser Bewegung scheint die spiralförmige ventrikuläre Bandstruktur zu sein. Der Gedanke ist verlockend, dass die der Kontraktionsrichtung entsprechende Bandstruktur dem Herzschauch entsprechen könnte, aus dem sich in der Organogenese das Herz entwickelt. Buckberg et al. definieren als echokardiografische Bewegungselemente die „Verengung“, die „Verkürzung“, die „Verlängerung“ und die „Weitung“ [12].

Die Bewegungsrichtungen können als radial (zum Ventrikelzentrum hin), als zirkumferent (um den Ventrikel herum) und als longitudinal (entlang der Längsachse des Ventrikels) bezeichnet werden. Die Zirkumferenzgeschwindigkeit (auch als tangential oder rotational bezeichnet) ist die entsprechende Richtung die mit der Drehbewegung „Twisting“ einhergeht. Um diese komplexe Physiologie einigermaßen zu erfassen, werden in den Studien meist nur Einzelkomponenten erfasst, was sowohl den Vergleich von MRT-Studien untereinander, als auch mit TDI-Messungen erschwert. Deshalb sind im folgenden die Literaturstellen nach Methodik und Bewegungsrichtung aufgliedert.

9.3.1. Radiale MRT-Messung bei Herzgesunden

Für die radialen Myokardgeschwindigkeiten gibt es eine Reihe von Studien an herzgesunden Kontrollpersonen, die in Tabelle 8.3.1. zusammengefasst sind:

Tabelle 8.3.1. MRT-gemessene radiale Myokard-Geschwindigkeiten bei herzgesunden Kontrollpersonen, Literaturvergleich

Erstautor, Jahr	n	Ausgewählte Ergebnisse	Mittlere Geschwindigkeiten (cm/s)
Kvitting et al. 2004 [53]	6	Alle Messungen in der E-Welle (radial) : LV, AW-MM: LV, AW-Ba: LV, Septum:	$4,9 \pm 2,7$ $3,2 \pm 1,6$ $2,0 \pm 1,5$
Petersen et al. 2006 [69]	96	S-Welle: LV-BA: LV-MM: LV-AX: E-Welle: LV-BA: LV-MM: LV-AX:	$3,4 \pm 1,3$ $3,5 \pm 1,3$ $2,9 \pm 1,0$ $-4,1 \pm 2,0$ $-4,4 \pm 1,8$ $-4,0 \pm 1,0$
Kachenoura et al. 2007 [49]	8	S-Welle: LV-AX: LV-MM: LV-BA: Differenz Septal-Aussenwand	$4,3 \pm 1,9$ $4,5 \pm 1,9$ $4,8 \pm 1,7$ $-2,1 \pm 1,1$
Föll et al. 2009 [27]	58	Keine absoluten Geschwindigkeiten angegeben. An der LV-AW ist in der Diastole die Geschwindigkeit im Alter langsamer.	
Föll et al. 2010 [28]	58	Frauen hatten weniger systolischen „twist“ und insgesamt niedrigere Radialgeschwindigkeit als Männer.	

Kvitting et al. untersuchten die radiale Myokardgeschwindigkeit des linken Ventrikels magnetresonanztomographisch bei sechs herzgesunden Personen im mittleren Alter von 40 Jahren. Während der Systole (S-Welle) fanden sie eine mittlere Geschwindigkeit aller Segmente an der Basis von $3,5 \pm 1,2$ cm/s und eine solche von $2,5 \pm 1,7$ cm/s im Bereich der mittleren Segmente ($p < 0,01$) [53]. Während der frühen Diastole (E-Welle) lagen die Geschwindigkeit an der Außenwand basal bei $-3,3 \pm 1,6$ cm/s; medial bei $-4,9 \pm 2,5$ cm/s; und apical bei $-2,5 \pm 1,6$ cm/s. Die Autoren fanden an der Außenwand (nicht jedoch am

Septum) des linken Ventrikels einen longitudinalen Geschwindigkeitsgradienten mit der niedrigsten Radial-Geschwindigkeit ($3,2 \pm 1,6$ cm/s) am Apex und der höchsten Radial-Geschwindigkeit ($4,9 \pm 2,7$ cm/s) an der Basis [53]. In radialer Richtung fanden diese Autoren in der S-Welle eine Geschwindigkeit von $2,8 \pm 0,7$ cm/s (unsere Kontrollgruppe, AW-MM: $3,32 \pm 1,02$ cm/s), ebenso während der E-Welle mit im Mittel $-3,2 \pm 1,6$ cm/s (unsere Kontrollgruppe, AW-MM: $-2,65 \pm 0,84$ cm/s); während der A-Welle fanden Kvitting et al. allerdings eine im Mittel deutlich niedrigere Geschwindigkeit von $-0,4 \pm 1,0$ cm/s (unsere Kontrollgruppe, AW-MM: $-2,97 \pm 0,97$ cm/s). Die enddiastolischen Diskrepanzen in der Bestimmung der Geschwindigkeiten in der A-Welle mögen sich zum Teil daraus erklären, dass wir Messwerte unter 1 cm/s wegen des großen Hintergrundrauschens in diesem Messbereich systematisch ausgeschlossen haben.

Petersen et al. untersuchten in der bislang größten Normierungsstudie die regionale myokardiale Geschwindigkeit mit 3-dimensionaler MRT-Technik [69] an 96 herzgesunden Kontrollpersonen im mittleren Alter von 38 Jahren. Da diese Studie besonders viele Patienten einschloss und mit der gleichen Auswerte-Software arbeitete wie wir, sind die Daten beider Kontrollgruppen in Tabelle 8.3.2. einander gegenübergestellt. Dabei zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung der Messwerte in den basalen und mittleren Wandabschnitten, aber deutlich höhere Werte im Apex unserer Messung im Vergleich zu Petersen et al. Insgesamt nahmen in unserer Untersuchung die mittleren maximalen Flussgeschwindigkeiten von basal nach apikal zu, während sie bei Petersen et al. abnahmen. Die diastolischen Spitzengeschwindigkeiten waren bei unserer Messung im Mittel niedriger als bei Petersen et al. Diese Diskrepanz könnte dadurch bedingt sein, dass wir eine Software benutzt haben, die ursprünglich für die kurze Herzachse entwickelt wurde und wir damit insbesondere im Bereich des Apex bei Verwendung des 4-Kammerblicks eher die longitudinale als die eigentlich radiale Komponente der ventrikulären Bewegung messen, so dass die apikalen Werte eigentlich mit den longitudinalen aus der Literatur verglichen werden müssten. Tut man dies mit den Werten von Petersen et al., dann sind die Werte am Apex während der Systole niedriger, in der Diastole jedoch höher als bei uns. Jedoch zeigt sich auch in der longitudinalen Bewegungsrichtung bei Petersen ein Abfall der Geschwindigkeit von basal zu apikal analog zu Kvitting et al. und Föll et al.

Zusätzlich fällt auf, dass die diastolischen Werte im Vgl. zu Petersen, insbesondere im mittleren und basalen Abschnitt deutlich unter denen in der Literatur liegen.

Bezüglich der kardialen Phasen wurden von Petersen et al. 15 Phasen, von Van Der Hulst et al. 30 Phasen, von Föll et al. 15-20 Phasen, von Kvitting et al. 32 Phasen und von Kachenura et al. 18-34 Phasen zur Grundlage der Berechnung verwendet.

Tabelle 8.3.2. Kontrollgruppenvergleich mit Petersen et al. 2006 [69], Linker Ventrikel, Radiale Messung, Aussenwand, Systole=Welle S; Diastole=Welle E; Messwerte sind cm/s, $m \pm SD$.

Herzzyklusphase	Region of interest	Petersen et al.	Eigene Daten
Systole	Apical	2,90 \pm 1,00	4,45 \pm 1,55
	Medial	3,46 \pm 1,25	3,32 \pm 1,02
	Basal	3,44 \pm 1,33	3,25 \pm 1,21
Diastole	Apical	-3,98 \pm 1,60	-3,54 \pm 0,77
	Medial	-4,38 \pm 1,80	-2,65 \pm 0,84
	Basal	-4,07 \pm 2,01	-2,81 \pm 1,30

Kachenoura et al. fanden bei acht herzgesunden Kontrollpersonen im mittleren Alter von 44 Jahren mit MRT-Technik am linken Ventrikel eine mittlere globale Radialgeschwindigkeit von 4,3 \pm 1,9 cm/s am Apex, von 4,5 \pm 1,9 cm/s medial, und von 4,8 \pm 1,7 cm/s basal. Die mittlere Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Septum und Außenwand betrug -2,1 \pm 1,1 cm/s [49].

9.3.2. Longitudinale MRT-Messung bei Herzgesunden

Longitudinale Geschwindigkeitsnormwerte sind aus der Studie von Petersen et al. in Tabelle 8.3.3. aufgelistet. Föll et al. untersuchten 58 herzgesunde Personen in drei unterschiedlichen Altersgruppen mittels Phasenkontrast-MRT [27]. Sie fanden generell höhere Spitzengeschwindigkeiten in longitudinaler als in radialer oder tangentialer Richtung. Bei Kontrollpersonen <40 Jahren war die longitudinale Myokardbewegung (maximale Messung: 15,8 cm/s) schneller als bei Personen >40 Jahren. Dabei gab es wie auch bei unseren Patienten keine altersspezifischen Unterschiede der Herzfrequenz. Die radiale Bewegungsgeschwindigkeit war hingegen wenig altersabhängig. Die gleiche Gruppe berichtete 2010 erneut über die 58 herzgesunden Personen [28]. In der Gruppe <40

Jahren war die radiale Spitzengeschwindigkeit während der Systole $2,8 \pm 0,7$ cm/s, die Spitzengeschwindigkeit während der frühen Diastole $-5,1 \pm 1,2$ cm/s. Dabei hatten Frauen eine signifikant niedrigere globale systolische Radialgeschwindigkeit als Männer ($p < 0,02$).

Tabelle 8.3.3. MRT-gemessene longitudinale Myokard- Geschwindigkeiten bei herzgesunden Kontrollpersonen, Literaturvergleich.

Erstautor, Jahr	n	Ausgewählte Ergebnisse	Mittlere Geschwindigkeiten (cm/s)
Petersen et al. 2006 [69]	96	S-Welle: LV-BA: LV-MM: LV-AX: E-Welle: LV-BA: LV-MM: LV-AX:	- $5,6 \pm 2,7$ - $4,1 \pm 2,9$ - $2,7 \pm 2,7$ $9,4 \pm 3,1$ $7,1 \pm 2,8$ $4,3 \pm 2,5$
Föll et al. 2009 [27]	58	Longitudinal nehmen in Systole und Diastole alle Geschwindigkeiten mit dem Alter ab.	
Föll et al. 2010 [28]	58	Frauen verlieren im Alter in Systole und Diastole mehr Longitudinalgeschwindigkeit als Männer.	
Codreanu et al. 2010 [16]	14	Linker Ventrikel, Aussenwand: Zu Beginn der Systole bewegten sich alle Segmente in Richtung des Apex.	

9.3.3. Radiale MRT-Messung bei TOF-Patienten

Zu dieser in der vorliegenden Dissertation im Mittelpunkt stehenden Patientengruppe fanden sich noch keine Publikationen, in denen myokardiale Geschwindigkeiten mit dem MRT in radialer Richtung gemessen wurde. Ortega et al. haben bei 13 später verstorbenen oder arrhythmischen und 26 überlebenden normorhythmischen Patienten mit operierter TOF im medianen Alter von 35 Jahren mit MRT am linken Ventrikel die radiale und zirkumferente Kontraktilität (strain) gemessen [67]. Diese Parameter waren bei den Patienten mit Komplikationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Komplikationen signifikant vermindert. Über regionale Differenzen wurde in dieser Publikation nicht

berichtet. Auch die soeben publizierten kanadischen Studien von Fernandes [23] und Friedberg [26] haben magnetresonanztomographisch radiale strain rates gemessen, welche mit den in der vorliegenden Dissertation gemessenen absoluten Geschwindigkeiten nicht vergleichbar sind. Jedoch konnte festgestellt werden, dass der radiale strain ähnlich zu unseren Geschwindigkeiten von der Basis zum Apex hin zunahm., die radialen strain rates jedoch weitgehend konstant blieben. Regionale Übereinstimmungen konnten nicht gefunden werden.

9.3.4. Longitudinale MRT-Messung bei TOF-Patienten

Longitudinale MRT-Geschwindigkeitsmessungen bei TOF-Patienten zeigt Tabelle 8.3.4.:

Tabelle 8.3.4. MRT-gemessene longitudinale Myokard-Geschwindigkeiten bei TOF-Patienten, Literaturvergleich. IQR, Interquartilenbereich.

Erstautor, Jahr	n	Ausgewählte Ergebnisse	Mittlere Geschwindigkeiten (cm/s)
Delfino et al. 2006 [20]	10	S-Welle: LV-AW: LV-Sept: E-Welle: LV-AW: LV-Sept: Alles Patienten mit Dyssynchronie, Geschwindigkeiten mit MRT höher gemessen, als mit TDI	5,7 ± 1,9 5,3 ± 1,4 - 7,2 ± 4,7 - 6,4 ± 3,1
Van der Hulst et al. 2011 [85]	33	S-Welle: RV-AW RVOT MRT wurde im Mittel 0,4 cm/s schneller gemessen als TDI	8,2 (IQR 4,6-9,7) 4,7 (IQR 4,1-7,2)

Van der Hulst et al. 2012 [86]	34	E-Welle: RV-AW: RVOT: A-Welle: RV-AW: RVOT: Regionale diastolische Geschwindigkeiten im Ausflusstrakt niedriger als in der Kontrollgruppe.	- 10,2 + 2,7 - 6,4 + 2,1 - 4,6 + 1,8 - 1,9 + 1,3
--------------------------------	----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------

Delfino et al. untersuchten die longitudinale myokardiale Geschwindigkeit am linken Ventrikel bei 10 Patienten mit Dyssynchronie und bei 10 herzgesunden Kontrollpersonen mit MRT (gleiche Technik wie in unserer Untersuchung) und mit TDI [20]. Die mit der MRT-gemessene mittlere Geschwindigkeit betrug am Septum $7,25 \pm 1,4$ cm/s, an der Außenwand $10,65 \pm 2,37$ cm/s.

Van der Hulst et al. beschrieben kürzlich 33 operierte TOF-Patienten im medianen Alter von 12 Jahren und verglichen sie mit 19 herzgesunden Kontrollpersonen [85]. Diese Studie verwendete außer der etablierten Untersuchung mit dem Gewebedoppler regional definierte MRT-Messungen, und ist somit methodisch mit den hier vorgelegten Daten in gewissem Umfang vergleichbar. Van der Hulst et al. untersuchten zwei regions of interest: (1) Die longitudinale Bewegung des basalen Abschnittes der rechtsventrikuläre Aussenwand, entsprechend unserem Segment RVAWBA, und (2) einen Punkt im rechtsventrikulären Ausflußtrakt, dessen Bewegung longitudinal gemessen wurde und der sich mit keinem unserer ROI's gut vergleichen lässt, da er in doppelt-schräger Schnittrichtung registriert wurde. Die in dieser (und anderen) Studien beschriebene Pathologie am rechtsventrikulären Ausflusstrakt geht zurück auf eingenähte Erweiterungs-patches oder Fibrose. Sie sind an unseren Daten nicht nachzuvollziehen, da bei Messung im Vierkammerblick sich der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt nicht oder nur unvollständig darstellt. Für RVAWBA fanden die Autoren einen Interobserver-Korrelationskoeffizienten von 0,97 ($p < 0,01$) und im Vergleich zur Kontrollgruppe eine mediane systolische Spitzengeschwindigkeit von 8,2 (IQR 6,4-9,7) cm/s vs. 12,4 (IQR 10,8-13,8) cm/s ($p < 0,01$). Diese Geschwindigkeiten sind deutlich höher als die von uns in radialer Richtung gemessenen Geschwindigkeiten der Außenwand des rechten Ventrikels. Auch hier zeigten sich die longitudinalen Geschwindigkeiten bei den Patienten im Vergleich zur

Kontrollgruppe verringert. Bei diesen Autoren lagen keine Daten zur isolierten Betrachtung des Apex vor, weshalb ein möglicher Vergleich zwischen radial und longitudinal gemessenen Geschwindigkeiten am Apex nicht erfolgen konnte.

9.3.5. Tissue-Doppler-Messung bei TOF-Patienten

Da es zu magnetresonanztomographisch gemessenen Myokardgeschwindigkeiten bei operierten angeborenen Fehlbildungen bislang noch wenig Mitteilungen gibt, wurden auch Studien mit Gewebsdoppler-Technik betrachtet. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die regionale Geschwindigkeit abhängig ist von der Untersuchungstechnik (TDI vs. MRT), von der Bewegungsrichtung (longitudinal vs. radial), von der Region (LV vs. RV bzw. Septum vs. Außenwand) und von der Phasen des Herzzyklus (Spitzengeschwindigkeit in der S-, E- oder A-Welle).

Abd El Rahman et al. fanden mittels Doppler-Echokardiographie bei 51 Patienten mit operierter TOF im mittleren Alter von 15 Jahren eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion in 24%, eine solche der rechtsventrikulären Funktion sogar in 77 % der Fälle [2]. Allerdings hatten alle diese Patienten operativ eine Patch-Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder eine Homograft-Implantation erhalten. Regionale Geschwindigkeiten wurden nicht gemessen. Dass sich auch bei den hier vorgelegten Daten weniger kranker Patienten systolische Myokard-Verlangsamung aller Regionen des linken Ventrikels bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden, erscheint logisch, da der linke Ventrikel, wenn überhaupt, lediglich durch die veränderte Septumbewegung eine allgemeine Mehrbelastung hat.

Mediale und basale Außenwand des linken Ventrikels waren bei unseren Patienten langsamer, bei den Kontrollpersonen schneller als die entsprechenden Abschnitte des Septums. Dies könnte durch Fibrose nach Infundibulektomie oder durch die Nähe zu einem implantierten Erweiterungspatch bedingt sein: Beide Faktoren dürften sich stärker an den basalen als an den apikalen Myokardabschnitten auswirken, wobei die Bewegung während der Systole durch Muskelkontraktion, während der Diastole durch passive Erschlaffung (E-Welle) bzw. durch Druck aus dem Vorhof (A-Welle) zustande kommt.

Ebenfalls mit Tissue-Doppler untersuchte die gleiche Gruppe [4] 20 operierte TOF-Patienten im medianen Alter von 11 Jahren sowie eine Kontrollgruppe. Der myokardiale performance index (Tei Index) war bei den Patienten stark vermindert (1,8 vs. 3,75, $p < 0,001$), der Paradox-Index erhöht.

Alle ROI bewegten sich bei den hier untersuchten Patienten in der Systole langsamer als bei den Kontrollpersonen. Dies war besonders ausgeprägt in den apikalen Abschnitten von Septum und Außenwand, jenem Bereich, bei dem eine Druckbelastung auch zu vermehrter Trabekularisierung führt. In der Frühdiastole fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Dagegen waren in der Spät-Diastole alle ROI bei den Patienten langsamer als in der Kontrollgruppe, signifikant wiederum für die absolute Herzspitze des Septums.

D'Andrea et al. untersuchten 40 Patienten mit operierter TOF im Alter von 21 Jahren, sowie 20 herzgesunde Kontrollpatienten mit Tissue-Doppler-Technik [17]. Sie fanden bei den Patienten während der Systole (S-Welle) im linken Ventrikel die Bewegung des Mitralinges nicht signifikant (15 ± 2 vs. 16 ± 3 cm/s) vermindert, aber im rechten die Bewegung des Tricuspidalringes signifikant verlangsamt (12 ± 3 vs. 16 ± 3 cm/s, $p < 0,01$). Während der Diastole (E-Welle) war die Geschwindigkeit des Mitralinges bei den Patienten ebenfalls nicht signifikant (23 ± 4 vs. 26 ± 6 cm/s), die des Tricuspidalringes jedoch signifikant (15 ± 7 vs. 24 ± 5 cm/s) vermindert. Die in dieser Studie gefundenen Myokardgeschwindigkeiten sind nicht nur deutlich höher als die in unserer Untersuchung, sondern auch höher als in allen anderen publizierten Arbeiten.

Puranik et al. berichteten 2007 über 40 Erwachsene mit operiertem Herzfehler, wobei 29 Fälle von TOF und 11 Fälle von Transposition der großen Arterien nicht durchgängig getrennt beschrieben sind [71]. Diese Patienten wurden im mittleren Alter von 31 Jahren mit TDI untersucht und mit 40 herzgesunden Kontrollpersonen verglichen. Gemessen wurde die longitudinale Bewegungsgeschwindigkeit der basalen Aussenwand des rechten Ventrikels (entsprechend unserem Segment RVAWBA). Es fanden sich bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Geschwindigkeiten in der Systole ($6,3 \pm 0,4$ vs. $9,3 \pm 0,3$ cm/s, $p < 0,0001$) und in der frühen Diastole ($8,5 \pm 0,5$ vs. $10,9 \pm$

0,4 cm/s, $p < 0,001$). Am linken Ventrikel fanden sich keine signifikanten Unterschiede der myokardialen Geschwindigkeit.

Vogel et al. publizierten 2001 die bislang größte Studie mit TDI-Technik [91]. Sie verglichen 74 operierte TOF-Patienten im mittleren Alter von 19 Jahren mit 112 herzgesunden Kontrollpersonen und stellten die Ergebnisse differenziert für die drei Spitzengeschwindigkeiten S, E und A des Herzzyklus und für die rechtsventrikulären ROI Basis, Mitte und Apex dar. Diese Studie fand im Bereich des rechten Ventrikels signifikant verminderte Geschwindigkeiten in allen drei Phasen des Herzzyklus. Bei zwei Drittel der Patienten fanden sich im Bereich der rechtsventrikulären Aussenwand umgekehrte myokardiale Geschwindigkeiten während der Systole; ein Befund, der mit Anomalien der elektrischen Repolarisierung bzw. Depolarisierung assoziiert war. Diese Daten wurden jedoch longitudinal gemessen und sind daher nicht mit den hier vorgestellten vergleichbar.

9.4. Pulmonalinsuffizienz / Regurgitation

Besonders stark wird die Langzeitprognose operierter Fallot-Patienten vom Vorhandensein einer Pulmonalinsuffizienz beeinflusst, die sich in früheren Studien -je nach Alter und Technik bei der Korrekturoperation- in 20 bis 50% der TOF-Patienten entwickelte und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien und damit auch dem Tod führte [30]. Dass die pulmonale Regurgitationsfraktion direkt mit dem endsystolischen und enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels korreliert, haben Rebergen et al. magnetresonanztomographisch bereits 1993 nachgewiesen [72]. Grothoff et al. [32] zeigten, dass bei operierter TOF die QRS-Dauer der Regurgitationsfraktion direkt proportional ist: Eine Pulmonalinsuffizienz begünstigte das Auftreten eines Rechtsschenkelblocks, selbst wenn der rechte Ventrikel noch nicht dilatiert war.

Die vorliegende Untersuchung fand am rechten Ventrikel bei hochgradiger Pulmonalinsuffizienz verminderte Myokardgeschwindigkeiten vor allem in der Systole und besonders im basalen Septumabschnitt. Andere Untersucher fanden regionale Funktionsstörungen bei der operierter TOF vor allem am rechtsventrikulären Ausflußtrakt während der Diastole. Van der Hulst et al. fanden kürzlich bei 13 operierten TOF-Patienten

im Alter von 13 ± 3 Jahren an der rechtsventrikulären Außenwand während der E-Welle $-10,2 \pm 2,7$ cm/s, während der A-Welle $-4,6 \pm 1,8$ cm/s und am rechtsventrikulären Ausflusstrakt während der E-Welle $6,4 \pm 2,1$ cm/s und während der A-Welle $-1,9 \pm 1,3$ cm/s; alle diese Messwerte waren signifikant niedriger als die einer herzgesunden Kontrollgruppe [86]. In der hier vorgelegten Dissertation fällt auf, dass in der E-Welle an der Aussenwand des rechten Ventrikels die gemessenen Geschwindigkeiten mit steigender Pulmonalinsuffizienz sogar höher werden als die der Kontrollgruppe. Dies könnte durch die zu diesem Zeitpunkt stattfindende frühdiastolische Regurgitation durch die Pulmonalklappe im Sinne einer stärkeren Vordehnung der Aussenwand des rechten Ventrikels im Sinne eines „Frank-Starling“ Mechanismus mit verbesserter lokaler Kontraktilität bzw. eine Kompensationsmechanismus erklärt werden.

Bei 54 operierten TOF-Patienten fanden Grothoff et al. mit der MRT-Flussmessung in Phasenkontrasttechnik erhöhte pulmonale Regurgitationsfraktionen, wenn ein transannulärer patch eingenäht war [33]. Abd El Rahman et al. fanden mittels Echokardiographie eine verminderte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion bei TOF-Patienten mit pulmonaler Regurgitation [1]. Nach Ersatz hochgradig insuffizienter Pulmonalklappen konnten van Straten et al. magnetresonanztomographisch eine Besserung der RV-Funktion innerhalb von 7 Monaten registrieren [88].

Auch die Mechanik des linken Ventrikels wird durch die Pulmonalinsuffizienz beeinträchtigt: Fernandes et al. fanden bei 43 operierten TOF-Patienten verminderte radiale und zirkumferente Kontraktilitäten fast aller Regionen des linken Ventrikels im Alter von 12 ± 3 Jahren [23]. Am linken Ventrikel fanden sich in der vorliegenden Untersuchung bei hochgradiger Pulmonalinsuffizienz Verlangsamungen in der späten Diastole, sowohl am basalen Septum als auch an der Aussenwand, und zwar umso stärker, je höhergradiger die Pulmonalinsuffizienz war.

Die MRT-Untersuchung ist heute die wichtigste Untersuchung für die Indikation zum Pulmonalklappenersatz. Bei Erwachsenen mit operierter TOF sind im Alter von 21 Jahren MRT-objektivierte Dilatation des rechten Ventrikels und Verminderung der LV-EF unter 55% unabhängige Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf [51]. Ein in der MRT gemessenes RV-EDV >150 ml/m² verringert die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Erholung des RV nach Pulmonalklappenersatz, weshalb laut einigen Autoren ein

operativer oder interventioneller Pulmonalklappenersatz noch vor Erreichen eines solchen RV-EDV durchgeführt werden sollte [13]. In der vorliegenden Dissertation hatten nur vier Patienten eine RV-EDV $>150 \text{ ml/m}^2$, was erneut belegt, dass unsere Patienten in stabilerem Zustand als die in den meisten Publikationen waren.

Bei den TOF-Patienten von Therrien et al. hat sich eine RV-EDV von mehr als 170 ml/m^2 postoperativ nicht normalisiert [82]. In einer Studie an 71 Erwachsenen mit operierter TOF fanden Oosterhof et al., dass auch bei RV-EDV oberhalb von 170 ml/m^2 nach Pulmonalklappenersatz die Ventrikeldilatation deutlich rückläufig (wenngleich nicht normalisiert) ist, und konnten keinen Grenzwert erkennen, ab dem eine Intervention kontraindiziert wäre [66].

Der Ersatz der Pulmonalklappe über den Herzkatheter ist ein neues Verfahren zur Therapie der Pulmonalinsuffizienz, welches derzeit evaluiert wird. An zehn Patienten (Alter: 16 ± 2 Jahre) fanden Moiduddin et al. nach der Klappenimplantation nicht nur eine signifikante Verminderung von pulmonaler Regurgitationsfraktion und enddiastolischem Volumen, sondern auch eine signifikante Zunahme der myokardialen Kontraktilität an Septum und Außenwand des rechten Ventrikels [60]. Im Rahmen der US-Multicenterstudie untersuchten McElhinney et al. 136 Patienten, denen im mittleren Alter von 19 Jahren eine Melody-Klappe eingesetzt wurde [58]. Die MRT-Untersuchung zeigte nach 6 Monaten eine fast vollständige Reduktion der pulmonalen Regurgitationsfraktion von 25 ± 15 auf $2,8 \pm 3,1 \%$, begleitet von einer signifikanten Reduktion des RV-EDV von 125 ± 29 auf $103 \pm 39 \text{ ml/m}^2$ und der RV-Masse von 67 ± 27 auf $57 \pm 19 \text{ g}$.

9.5. Septumbewegung

Komplexe Septumbewegungen, wie sie bei operierter TOF nicht selten sind, können die Geschwindigkeitsmessung erschweren oder fehlerhaft machen: Fehler entstehen durch extrem komplexes Verhalten des Septums. Teile des Septums bewegen sich mit dem RV, andere mit dem LV, manche sind immobil. Wegen der Komplexität des Geschehens wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und eine Einzelfallbetrachtung durchgeführt, die wahrscheinlich nur die extremen Fälle umfasste, Fälle also, bei denen sich das Septum während der Systole in radialer Richtung auf die Wand des rechten Ventrikels zu bewegt.

Eindeutige paradoxe Septumbewegung fanden sich bei 3 von 38 Patienten mit operierter TOF. Dies ist seltener als bei Abd El Rahman et al. [4] und Peng et al. [68] und dürfte

durch unterschiedliche Definitionen bedingt sein. Abd El Rahman et al. quantifizierten bei Patienten mit korrigierter TOF die paradoxe interventrikuläre Bewegung und fanden mittels Tissue Doppler in der Hälfte der Fälle eine linksventrikuläre Asynchronie [3]. Bei den operierten Patienten fanden sie einen signifikant höheren Paradox-Index als in einer altersvergleichbaren Kontrollgruppe [4] und schlossen, dass beim Fehlen einer pulmonalen Regurgitation verzögerte elektrische Leitung in der linksseitigen Septumschicht die Hauptursache paradoxer Septumbewegung ist..

Insgesamt ist jedoch die Bewegung des Septums, welches funktionell aus zwei unterschiedlichen Strukturen besteht [9] [24], derartig komplex, dass eine einfache Unterteilung in paradox bzw. physiologisch den Kontraktilitätsstörungen im Septumbereich nicht gerecht wird. Die Komplexität der helikalen Kontraktion haben Buckberg et al. eindrucksvoll graphisch dargestellt [12].

9.6. Alter und Geschlecht

In Deutschland beträgt das Verhältnis männlich:weiblich bei der TOF 1,42 [54]. Eine geschlechtsspezifische Pathologie ist bei der Fallot'schen Tetralogie nicht beschrieben. Bezüglich der Funktionsparameter des linken und des rechten Ventrikels fanden Robbers-Visser et al. keine Unterschiede zwischen herzgesunden Jungen und Mädchen von 15-19 Jahren [73].

Die vorliegende Studie fand die radial gemessenen Globalgeschwindigkeiten bei den TOF-Patienten unter 19 Jahren signifikant höher als die der Patienten von 19 Jahren und älter. Auch Föll et al. fanden im höheren Alter niedrigere zirkumferente und longitudinale Myokardgeschwindigkeiten in der Systole, sowie niedrigere longitudinale und radiale Myokardgeschwindigkeiten in der Diastole [28]. Die gleichen Autoren sahen bei herzgesunden Frauen geringere systolische Schraubbewegung "twist" und signifikant niedrigere systolische Radialgeschwindigkeit als bei männlichen Kontrollpersonen. Die niedrigsten Radialgeschwindigkeiten fanden sie am Apex.

9.7. Schlussfolgerungen

Bei den von uns nachuntersuchten Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie war im mittleren Alter von 21 Jahren die Funktion des linken Ventrikels wenig beeinträchtigt. Die rechtsventrikuläre Myokardfunktion war im Mittel 14 Jahre nach der Korrekturoperation deutlich eingeschränkt, was sich in regional verlangsamter Myokardgeschwindigkeit, besonders an den apexnahen Septum- und Aussenwandabschnitten des rechten Ventrikels manifestierte.

Die funktionelle Beeinträchtigung beider Ventrikel, manifestiert sich in einer regionalen Verringerung der absoluten Radialgeschwindigkeiten und nimmt mit steigender Pulmonalinsuffizienz zu.

Die Phasenkontrast-MRT-Untersuchung ermöglicht die Messung regionaler Myokardgeschwindigkeiten. Die Anwendung des Cardiac-Tool erlaubt differenzierte Aufschlüsselung der verschiedenen Geschwindigkeitsrichtungen (longitudinal, zirkumferent und radial) an individuell festlegbaren Regionen des Herzmuskels. Die alleinige Betrachtung der Radialgeschwindigkeit im Vierkammerblick ergibt keine umfassende Aussage über Veränderungen im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, aber dafür gleichzeitig in basalen, mittleren und apikalen Segmenten. Das verwendete Auswerteprogramm führt allerdings dazu, dass in der "absoluten Herzspitze" eher longitudinale, als radiale Geschwindigkeiten gemessen werden.

Die hier verwendete MRT-Technik mit manueller Segmentierung und retrospektivem gating ist derzeit noch sehr zeitaufwendig. Schnellere Computer werden höhere Auflösung bei kürzerer Untersuchungszeit ermöglichen. Automatisierte Grenzflächenerkennung würde die Auswertung erheblich beschleunigen und die Untersuchung wirtschaftlicher, möglicherweise auch zuverlässiger machen.

10. Zusammenfassung

Hintergrund: Nach operativer Totalkorrektur weisen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (TOF) häufig Spätfolgen wie eine Pulmonalklappeninsuffizienz, eine rechtsventrikuläre Dilatation, oder Myokardhypertrophie auf. Die Magnetresonanztomographie ermöglicht eine präzise Diagnostik und detaillierte Aussagen zur regionalen Funktion des Myokards.

Fragestellung: Aufgabe war die Untersuchung der myokardialen Wandgeschwindigkeit bei 38 Patienten (Alter: $21,0 \pm 13,5$ J) mit totalkorrigierter TOF mit der magnetresonanztomographischen 3D-Phasenkontrasttechnik. Dabei sollte die absolute Radialgeschwindigkeit definierter Regionen des linken und rechten Ventrikels getrennt ausgewertet und sowohl global als auch regional differenziert betrachtet werden. Als Kontrollgruppe dienten 13 herzgesunde Kinder und junge Erwachsene (Alter: $21,5 \pm 6,2$ J).

Methodik: Mit einem Gyroscan ACS-NT mit 1,5 T wurden myokardiale Geschwindigkeiten (radiale Richtung zur Ventrikelmitte) in Phasenkontrasttechnik bestimmt. Es wurden 12 „regions of interest“ (ROI) festgelegt und manuell segmentiert. Deren Geschwindigkeiten wurden in drei Phasen des Herzzyklus gemessen (S-Welle: Systolische Spitzengeschwindigkeit während der Ventrikelkontraktion; E-Welle: Frühdiastolische Erschlaffung; A-Welle: Spät-diastolische Vorhofkontraktion). Die Auswertung erfolgte mit dem CardiacTool des Programms MatLab. Datenakquisition und Auswertung dauerten je eine Stunde.

Ergebnisse: Die mittlere globale Radialgeschwindigkeit aller Regionen betrug in der Systole bei Patienten / Kontrollgruppe $2,91 \pm 1,21$ / $3,63 \pm 1,37$ cm/s ($p < 0,001$). In der Frühdiastole fand sich mit $3,19 \pm 2,01$ / $3,05 \pm 1,07$ cm/s kein signifikanter Unterschied. In der Spätdiastole waren die Geschwindigkeiten bei den Patienten wieder niedriger als in der Kontrollgruppe ($2,18 \pm 1,27$ / $2,72 \pm 1,22$ cm/s, $p < 0,001$).

Am linken Ventrikel waren systolisch fast alle regionalen Geschwindigkeiten der TOF-Patienten niedriger als in der Kontrollgruppe; signifikant war dies für mediale und apikale Segmente der Außenwand. Auch in Früh- und Spätdiastole waren mediale und basisnahe Segmente der Außenwand langsamer als in der Kontrollgruppe. Am linksventrikulären Septum fanden sich in keiner Phase des Herzzyklus signifikante Unterschiede. Am absoluten Apex der Außenwand korrelierten in der Frühdiastole Myokardgeschwindigkeit und linksventrikuläres enddiastolisches Volumen schwach negativ ($R_S = -0,357$, $p = 0,038$). Mit zunehmender Pulmonalinsuffizienz fand sich eine verlangsamte Myokardgeschwindigkeit einzelner Regionen der linksventrikulären Außenwand.

Am rechten Ventrikel waren systolisch alle regionalen Geschwindigkeiten der Patienten niedriger als die der Kontrollgruppe; signifikant war dies für das apexnahe Septum und für die Apex-Außenwand. In der Frühdiastole fanden sich keine signifikanten Unterschiede. In der Spätdiastole war bei den TOF-Patienten die Geschwindigkeit durchgehend niedriger als in der Kontrollgruppe, signifikant war dies am septalen Apex. Eine positive Korrelation der Myokardgeschwindigkeit mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion zeigten Patienten am basalen Septum (R_s 0,35, $p=0,05$); hier bestand eine negative Korrelation bei der Kontrollgruppe (R_s -0,85, $p=0,007$). Mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels korrelierte die Geschwindigkeit des apexnahen Septums in der frühen Diastole (R_s 0,45, $p=0,009$) und die der medialen Außenwand in der späten Diastole (R_s 0,36, $p=0,039$). Signifikante Korrelationen zwischen regionalen Geschwindigkeiten und rechtsventrikulärer Muskelmasse fanden sich nicht. Die höchsten Myokardgeschwindigkeiten hatte meist die Kontrollgruppe, TOF-Patienten mit $EDV-RV < 100 \text{ ml/m}^2$ nahmen in der Regel eine Mittelstellung ein, während TOF-Patienten mit $EDV-RV \geq 100 \text{ ml/m}^2$ die niedrigsten Myokardgeschwindigkeiten aufwiesen. Signifikant waren die Unterschiede innerhalb der TOF-Patienten jedoch nicht. Mit zunehmender Pulmonalinsuffizienz fand sich in vielen rechtsventrikulären Regionen eine Geschwindigkeitsverlangsamung, in der E-Welle jedoch eine Beschleunigung. Eine komplett paradoxe Septumbewegung fand sich bei drei Patienten. Jüngere Patienten (1-18 Jahre) hatten signifikant höhere myokardiale Globalgeschwindigkeit als Patienten > 18 Jahre. Signifikante Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht.

Diskussion und Schlußfolgerungen: Regional verlangsamte Myokardgeschwindigkeiten erlauben die Gewebeschädigung bei Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie zu lokalisieren. Sie finden sich in den medialen und basisnahen Abschnitten der Außenwand des linken Ventrikels und an den apexnahen Septum- und Außenwandabschnitten des rechten Ventrikels. Die manuelle Auswertung der 3D-Phasenkontrastbilder ist derzeit noch zeitaufwendig und insbesondere bei stark dilatiertem und stark hypertrophiertem rechten Ventrikel durch ungenaue Segmentierung beeinträchtigt. Auch ist die Bewegung des Ventrikelseptums bei der operierten TOF komplexer als die absolute Radialgeschwindigkeit allein erkennen lässt. Die 3D-Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie ist eine vielversprechende diagnostische Methode zum Erkennen regionaler Myokard-Funktionsstörungen, insbesondere bei eingeschränktem Schallfenster für den Gewebedoppler.

11. Literaturverzeichnis

1. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000; 84(4):416-20.
2. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M *et al.* Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol* 2002; 23(5):502-7.
3. Abd El Rahman MY, Hui W, Yigitbasi M *et al.* Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of tetralogy of Fallot using tissue-Doppler imaging-derived strain. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(6):915-21.
4. Abd El Rahman MY, Hui W, Dsebissowa F *et al.* Quantitative analysis of paradoxical interventricular septal motion following corrective surgery of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(4):379-84.
5. Ahmad N, Kantor PF, Grosse-Wortmann L *et al.* Influence of RV Restrictive Physiology on LV Diastolic Function in Children after Tetralogy of Fallot Repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(8):866-73.
6. Aloy A. Kardiovaskuläres Monitoring - Parameter. in. *Chirurgische Intensivmedizin. Kompendium für die Praxis.* Wien, New York: Springer, 2007.
7. Atik FA, Atik E, da Cunha CR *et al.* Long-term results of correction of tetralogy of Fallot in adulthood. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(2):250-5.
8. Beerbaum P, Barth P, Kropf S *et al.* Cardiac function by MRI in congenital heart disease: impact of consensus training on interinstitutional variance. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(5):956-66.
9. Boettler P, Claus P, Herbots L *et al.* New aspects of the ventricular septum and its function: an echocardiographic study. *Heart* 2005; 91(10):1343-8.
10. Bordachar P, Iriart X, Chabaneix J *et al.* Presence of ventricular dyssynchrony and haemodynamic impact of right ventricular pacing in adults with repaired Tetralogy of Fallot and right bundle branch block. *Europace* 2008; 10(8):967-71.
11. Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon FP *et al.* Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2011; 107(8):1215-20.
12. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, Markl M, Hennig J, Ballester-Rodes M. MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 Suppl 1:S165-77.

13. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ *et al.* Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2005; 26(24):2721-7.
14. Castillo E, Lima JA, Bluemke DA. Regional myocardial function: advances in MR imaging and analysis. *Radiographics* 2003; 23 Spec No:S127-40.
15. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(1):539-42.
16. Codreanu I, Robson MD, Golding SJ, Jung BA, Clarke K, Holloway CJ. Longitudinally and circumferentially directed movements of the left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance phase contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12:48.
17. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B *et al.* Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of fallot. *Int J Cardiol* 2004; 94(2-3):213-20.
18. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS *et al.* Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11):2044-52.
19. Deanfield J, McKenna W, Rowland E. Local abnormalities of right ventricular depolarization after repair of tetralogy of Fallot: a basis for ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1985; 55(5):522-5.
20. Delfino JG, Bhasin M, Cole R *et al.* Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(2):304-11.
21. Downar E, Harris L, Kimber S *et al.* Ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot: results of intraoperative mapping studies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):648-55.
22. Fallot A. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Méd.* 1888; 25:77-93, 138-58, 207-23, 270-86, 341-54, 403-20.
23. Fernandes FP, Manlhiot C, Roche SL *et al.* Impaired left ventricular myocardial mechanics and their relation to pulmonary regurgitation, right ventricular enlargement and exercise capacity in asymptomatic children after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(5):494-503.

24. Flachskampf FA, Voigt JU. The interventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well known structure. *Heart* 2005; 91(10):1260-1.
25. Fogel MA. Assessment of cardiac function by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000; 21(1):59-69.
26. Friedberg MK, Fernandes FP, Roche SL *et al.* Impaired right and left ventricular diastolic myocardial mechanics and filling in asymptomatic children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012.
27. Föll D, Jung B, Staehle F *et al.* Visualization of multidirectional regional left ventricular dynamics by high-temporal-resolution tissue phase mapping. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(5):1043-52.
28. Föll D, Jung B, Schilli E *et al.* Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1):54-64.
29. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92(2):231-7.
30. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA *et al.* Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356(9234):975-81.
31. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(9):1675-80.
32. Grothoff M, Spors B, Abdul-Khaliq H *et al.* Pulmonary regurgitation is a powerful factor influencing QRS duration in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. A magnetic resonance imaging (MRI) study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(12):643-9.
33. Grothoff M, Spors B, Abdul-Khaliq H, Gutberlet M. Evaluation of postoperative pulmonary regurgitation after surgical repair of tetralogy of Fallot: comparison between Doppler echocardiography and MR velocity mapping. *Pediatr Radiol* 2008; 38(2):186-91.
34. Grothoff M, Hoffmann J, Lehmkuhl L *et al.* Time course of right ventricular functional parameters after surgical correction of tetralogy of Fallot determined by cardiac magnetic resonance. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(4):343-50.
35. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147(2):218-23.
36. Gutberlet M, Abdul-Khaliq H, Grothoff M *et al.* [Evaluation of left ventricular volumes in patients with congenital heart disease and abnormal left ventricular

- geometry. Comparison of MRI and transthoracic 3-dimensional echocardiography]. *Rofo* 2003; 175(7):942-51.
37. Gutberlet M. Einsatz der Kernspintomographie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle angeborener Herzfehler unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung flusssensitiver Sequenzen und der Ventrikelfunktionsanalyse. Habilitationsschrift: Berlin: Medizinische Fakultät Charité, 2002.
 38. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(8):863-9.
 39. Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C *et al*. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995; 76(8):589-94.
 40. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1827-35.
 41. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Surg* 2000; 232(4):508-14.
 42. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):1890-900.
 43. Horowitz LN, Vetter VL, Harken AH, Josephson ME. Electrophysiologic characteristics of sustained ventricular tachycardia occurring after repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 1980; 46(3):446-52.
 44. Joffe H, Georgakopoulos D, Celermajer DS, Sullivan ID, Deanfield JE. Late ventricular arrhythmia is rare after early repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(5):1146-50.
 45. Jung B, Schneider B, Markl M, Saurbier B, Geibel A, Hennig J. Measurement of left ventricular velocities: phase contrast MRI velocity mapping versus tissue-doppler-ultrasound in healthy volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6(4):777-83.
 46. Jung B, Markl M, Föll D, Hennig J. Investigating myocardial motion by MRI using tissue phase mapping. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 Suppl 1:S150-7.
 47. Jung B, Zaitsev M, Hennig J, Markl M. Navigator gated high temporal resolution tissue phase mapping of myocardial motion. *Magn Reson Med* 2006; 55(4):937-42.
 48. Jung B, Föll D, Bottler P, Petersen S, Hennig J, Markl M. Detailed analysis of myocardial motion in volunteers and patients using high-temporal-resolution MR tissue phase mapping. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(5):1033-9.
 49. Kachenoura N, Redheuil A, Balvay D *et al*. Evaluation of regional myocardial

- function using automated wall motion analysis of cine MR images: Contribution of parametric images, contraction times, and radial velocities. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26(4):1127-32.
50. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ *et al.* Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010; 122(9):868-75.
 51. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ *et al.* Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008; 94(2):211-6.
 52. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl):II250-5.
 53. Kvitting JP, Ebbers T, Engvall J, Sutherland GR, Wranne B, Wigstrom L. Three-directional myocardial motion assessed using 3D phase contrast MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6(3):627-36.
 54. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222(5):321-6.
 55. Markl M, Schneider B, Hennig J. Fast phase contrast cardiac magnetic resonance imaging: improved assessment and analysis of left ventricular wall motion. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15(6):642-53.
 56. Markl M, Chan FP, Alley MT *et al.* Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17(4):499-506.
 57. Marquis RM. Longevity and the early history of the tetralogy of Fallot. *Brit Med J* 1956; (April 14):819-23.
 58. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM *et al.* Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation* 2010; 122(5):507-16.
 59. Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W *et al.* Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2005; 91(6):801-5.
 60. Moiduddin N, Asoh K, Slorach C, Benson LN, Friedberg MK. Effect of transcatheter pulmonary valve implantation on short-term right ventricular function as determined by two-dimensional speckle tracking strain and strain rate imaging. *Am J Cardiol* 2009; 104(6):862-7.
 61. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(1):67-73.
 62. Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K *et al.* Assessment of interventricular and right-

- intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(9):786-92.
63. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD *et al.* Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329(9):593-9.
 64. Nollert GD, Dabritz SH, Schmoeckel M, Vicol C, Reichart B. Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6):1901-5.
 65. Oosterhof T, Mulder BJ, Vliegen HW, de Roos A. Corrected tetralogy of Fallot: delayed enhancement in right ventricular outflow tract. *Radiology* 2005; 237(3):868-71.
 66. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW *et al.* Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 116(5):545-51.
 67. Ortega M, Triedman JK, Geva T, Harrild DM. Relation of left ventricular dyssynchrony measured by cardiac magnetic resonance tissue tracking in repaired tetralogy of fallot to ventricular tachycardia and death. *Am J Cardiol* 2011; 107(10):1535-40.
 68. Peng EW, Lilley S, Knight B *et al.* Synergistic interaction between right ventricular mechanical dyssynchrony and pulmonary regurgitation determines early outcome following tetralogy of Fallot repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(4):694-702.
 69. Petersen SE, Jung BA, Wiesmann F *et al.* Myocardial tissue phase mapping with cine phase-contrast mr imaging: regional wall motion analysis in healthy volunteers. *Radiology* 2006; 238(3):816-26.
 70. Presbitero P, Demarie D, Aruta E *et al.* Results of total correction of tetralogy of Fallot performed in adults. *Ann Thorac Surg* 1988; 46(3):297-301.
 71. Puranik R, Greaves K, Hawker RE, Pressley LA, Robinson PJ, Celermajer DS. Abnormal right ventricular tissue velocities after repair of congenital heart disease--implications for late outcomes. *Heart Lung Circ* 2007; 16(4):295-9.
 72. Rebergen SA, Chin JG, Ottenkamp J, van der Wall EE, de Roos A. Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1):2257-66.
 73. Robbers-Visser D, Boersma E, Helbing WA. Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(3):552-9.
 74. Roest AA, de Roos A, Lamb HJ *et al.* Tetralogy of Fallot: postoperative delayed recovery of left ventricular stroke volume after physical exercise assessment with fast MR imaging. *Radiology* 2003; 226(1):278-84.

75. Sandifort E. *Observationes anatomico-pathologicae*. Vol. 4v. in 1. Lugduni Batavorum: 1777-1981.
76. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(9):943-53.
77. Shimada YJ, Shiota T. Underestimation of left atrial volume by three-dimensional echocardiography validated by magnetic resonance imaging: a meta-analysis and investigation of the source of bias. *Echocardiography* 2012; 29(4):385-90.
78. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart* 2006; 92(9):1353-9.
79. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. *Am J Cardiol* 1998; 81(11):1378-82.
80. Staehle F, Jung BA, Bauer S *et al*. Three-directional acceleration phase mapping of myocardial function. *Magn Reson Med* 2011; 65(5):1335-45.
81. Tamesberger MI, Lechner E, Mair R, Hofer A, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Early primary repair of tetralogy of fallot in neonates and infants less than four months of age. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(6):1928-35.
82. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005; 95(6):779-82.
83. Tomasian A, Krishnam MS, Lohan DG, Moghaddam AN, Finn JP. Adult Tetralogy of Fallot: quantitative assessment of pulmonary perfusion with time-resolved three dimensional magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 2009; 44(1):31-7.
84. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE *et al*. Rationale and Design of an International Multicenter Registry of Patients With Repaired Tetralogy of Fallot to Define Risk Factors for Late Adverse Outcomes: The INDICATOR Cohort. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(1):95-104.
85. van der Hulst AE, Roest AA, Delgado V *et al*. Corrected Tetralogy of Fallot: Comparison of Tissue Doppler Imaging and Velocity-encoded MR for Assessment of Performance and Temporal Activation of Right Ventricle. *Radiology* 2011; 260(1):88-97.
86. van der Hulst AE, Westenberg JJ, Delgado V *et al*. Tissue-velocity magnetic resonance imaging and tissue Doppler imaging to assess regional myocardial diastolic velocities at the right ventricle in corrected pediatric Tetralogy of Fallot patients. *Invest Radiol* 2012; 47(3):189-96.
87. van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS *et al*. Right ventricular

- quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(9):656-64.
88. van Straten A, Vliegen HW, Hazekamp MG *et al.* Right ventricular function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Radiology* 2004; 233(3):824-9.
 89. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A *et al.* Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002; 106(13):1703-7.
 90. Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten N, Lange PE. Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass. *Heart* 1997; 78(2):127-30.
 91. Vogel M, Sponring J, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103(12):1669-73.
 92. Wald RM, Redington AN, Pereira A *et al.* Refining the assessment of pulmonary regurgitation in adults after tetralogy of Fallot repair: should we be measuring regurgitant fraction or regurgitant volume? *Eur Heart J* 2009; 30(3):356-61.
 93. Yin S, Salazar J, Nolke L, Azakie A, Karl TR. Late pulmonary valve implantation after repair of tetralogy of Fallot. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13(2):139-42.

12. Eidesstattliche Erklärung, Lebenslauf, Danksagung

21.1. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Adrian Obladen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kernspintomographisch gemessene regionale Radialgeschwindigkeiten des Myokards nach Operation einer Fallot'schen Tetralogie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12.3. Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. Matthias Gutberlet, jetzt Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Herzzentrum Leipzig, Universitätsklinik, für die Überlassung des Themas, die geduldige Betreuung meiner Dissertation und die Möglichkeit zur ständigen Diskussion und Weiterentwicklung. Ebenfalls zu danken habe ich Herrn Prof. emer. Dr. Dr. h.c. Roland Felix, bis 2006 Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde des Vichow-Klinikums der Charité für die Möglichkeit, die Dissertation an seiner Einrichtung durchzuführen und die MRT-Datenbank einschließlich der Daten zur Ventrikelfunktion des Institutes für Radiologie der Charité zu nutzen. Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, der die Klinik für Strahlenheilkunde seitdem leitet, danke ich für die inhaltliche Unterstützung mit Fachliteratur. Herr Dr. med. Heiner Stipanice hat mich freundlich und gründlich in die Auswertungssoftware Matlab und Cardiac Tool eingearbeitet. Frau Claudia Fröhlich (geb. Seibt) danke ich für die klinischen Daten der untersuchten Gruppen. Weiterer Dank gebührt Frau Sylvia Hebes (geb. Fehr) für die konstruktive Zusammenarbeit und die gemeinsame Entwicklung der Methodik. Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. Brigitte Stiller, Direktorin der Klinik für angeborene Herzfehler der Universität Freiburg, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herzlicher Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.