

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

DISSERTATION

Beurteilung der Funktion und Interaktion des linken Vorhofs
mit Hilfe der Magnetresonanztomographie
bei Patienten nach operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie
im Vergleich zu einem Normalkollektiv

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mira Dugas

aus Frankfurt am Main

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Gutberlet
2. Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq
3. Priv.-Doz. Dr. J. Lotz

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1. <i>Beschreibung des Krankheitsbildes</i>	7
1.2. <i>Epidemiologie</i>	9
1.3. <i>Diagnostik und Therapie</i>	10
1.4. <i>Prognose</i>	13
1.5. <i>Herleitung der Aufgabenstellung</i>	15
2. Methodik	18
2.1. <i>Untersuchungskollektiv</i>	18
2.2. <i>MRT-Messungen und Datenanalyse</i>	19
2.3. <i>Messung der Verkürzung des linken und rechten Ventrikels während des Herzzyklus</i> '	26
2.4. <i>Definitionen und Synonyme der Vorhoffunktionsparameterbezeichnungen im Literaturvergleich</i>	28
2.5. <i>Statistische Analyse</i>	33
3. Ergebnisse	34
3.1. <i>Beurteilung der Vorhofvolumetrie</i>	34
3.2. <i>Normalwerte der Vorhoffunktionsparameter für die Beurteilung der Vorhof-/ Ventrikelinteraktion</i>	39
3.3. <i>Vergleich der Vorhofvolumetrie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit den Messwerten von Järvinen (Vorhofvolumetrie bei Erwachsenen)</i>	41
3.4. <i>Vergleich der Volumetrie des linken Ventrikels zwischen Probanden und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie</i>	43
3.5. <i>Vergleich der Vorhofvolumetrie im Untersuchungskollektiv</i>	45
3.6. <i>Vergleich der "Ventrikelverkürzung" zwischen Probanden und TOF-Patienten</i>	47

3.7. Vergleich der Vorhoffunktionsparameter von Probanden und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie	48
3.8. Pulmonalinsuffizienz bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie.....	50
3.9. Interaktion zwischen der rechten und linken Herzhälfte bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie	51
4. Diskussion	60
4.1. Bewertung der Vorhofvolumetrie	60
4.2. Vergleich der Normalwerterhebung des linken Vorhofs mit anderen Studien.....	62
4.3. Ventrikelvolumetrie: Vergleich Probanden – TOF-Patienten	65
4.4. Vorhofvolumetrie: Vergleich Probanden – TOF-Patienten.....	66
4.5. Systolische Verkürzung des linken Ventrikels bei herzgesunden Probanden und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie	67
4.6. Vergleich der Vorhoffunktionsparameter zwischen Patienten und Probanden	67
4.7. Diskussion der Interaktion der einzelnen Komponenten bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie	69
4.8. Limitationen der Studie	75
5. Zusammenfassung.....	77
6. Literaturverzeichnis.....	80
7. Danksagung.....	89
8. Eidesstattliche Erklärung.....	90
9. Lebenslauf.....	91

Abkürzungsverzeichnis

4-KB	Vierkammerblick
EF	Ejektionsfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
LA	left atrium (= linker Vorhof)
LA-EDV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LA-EF	Ejektionsfraktion des linken Vorhofs
LA-aEF	aktive EF des linken Vorhofs
LA-pEF	passive EF des linken Vorhofs
LA-gEF	Gesamt-EF des linken Vorhofs
LA-ESV	Linksatriales endsystolisches Volumen
LA-Vol-kick	Linksatriales Volumen bei Beginn des „atrial kicks“
LA-SV	Linksatriales Schlagvolumen
LA-aSV	aktives SV des linken Vorhofs
LA-pSV	passives SV des linken Vorhofs
LA-gEF	Gesamt-SV des linken Vorhofs
LV	Linker Ventrikel
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV-SV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MK	Mitralklappe
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	“multislice computed tomography”
PA	Pulmonalarterie
PI	Pulmonalinsuffizienz
PR	Pulmonale Regurgitation
PS	Pulmonalstenose
RA	right atrium (= rechter Vorhof)
RA-EDV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen

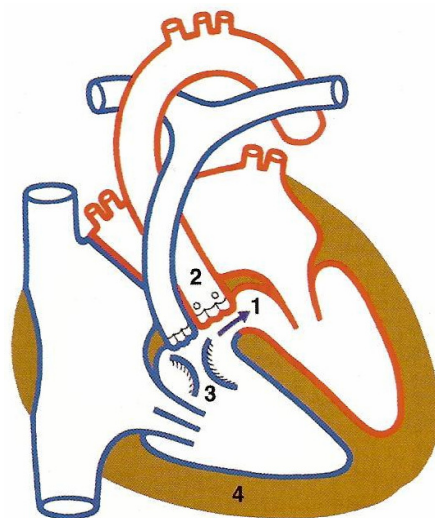
RA-EF	Ejektionsfraktion des rechten Vorhofs
RA-aEF	aktive EF des rechten Vorhofs
RA-pEF	passive EF des rechten Vorhofs
RA-gEF	Gesamt-EF des rechten Vorhofs
RA-ESV	Rechtsatriales endsystolisches Volumen
RA-Vol-kick	Rechtsatriales Volumen bei Beginn des „atrial kicks“
RA-SV	Rechtsatriales Schlagvolumen
RA-aSV	aktives SV des rechten Vorhofs
RA-pSV	passives SV des rechten Vorhofs
RA-gEF	Gesamt-SV des rechten Vorhofs
RF	Mittels der MR-Flußmessung erhobene pulmonale Regurgitationsfraktion
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	Rechter Ventrikel
RV-EDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RV-EF	Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels
RV-ESV	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RV-SV	Rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVOT	Right ventricular outflow tract (= Rechtsventrikulärer Ausflußtrakt)
RVOTO	Right ventricular outflow tract obstruction (= Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes)
SA	short axis = kurze Achse
SE	Spinecho
SSFP	steady state free precession
SV	Schlagvolumen
TE	Echozeit
TOF	Tetralogy of Fallot (= Fallot'sche Tetralogie)
TR	Repetition Time = Relaxationszeit
VCS	Vena cava superior
Venc	Encoded velocity
Vol-kick	Volumen bei Beginn des „atrial kicks“
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

1.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist der häufigste zyanotische Herzfehler und macht ungefähr 7 % aller angeborenen Herzfehlbildungen aus. Das von Etienne L.A. Fallot 1888 beschriebene Krankheitsbild besteht aus einer Kombination der vier folgenden embryonalen Missbildungen:

- I. perimembranöser Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- II. eine den VSD überreitende Aorta
- III. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und/oder Pulmonalstenose
- IV. rechtsventrikuläre Hypertrophie.



- (1) Ventrikelseptumdefekt
- (2) Reitende Aorta
- (3) Infundibulumstenose
- (4) Rechtsventrikuläre Hypertrophie

Abb. 1: Schematische Darstellung der Herzanatomie bei der Fallot'schen Tetralogie [1].

Die Pulmonalstenose (PS) wird in den meisten Fällen durch eine subvalvuläre, muskuläre Enge im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) verursacht (Infundibulumstenose). Teilweise liegt jedoch eine Pulmonalklappenstenose oder eine supra-valvuläre Stenose vor. Auch Kombinationen der genannten Varianten sind mög-

lich. Aufgrund der Verengung im RVOT kommt es zwangsläufig zur Druckbelastung des rechten Ventrikels und daraufhin zu dessen muskulärer Hypertrophie. Durch die mehr nach rechts orientierte, über dem VSD „reitende“ Aorta findet das membranöse Ventrikelseptum in der Embryonalentwicklung keinen Anschluss an das Bulbus-Truncus-Septum (Sinusseptum), sodass daraus ein hochsitzender Ventrikelseptumdefekt resultiert. Selten sind neben dem subaortalen auch noch kleinere tiefliegende Defekte im muskulären Septum vorhanden.

In etwa 1/3 der Fälle findet man einen hämodynamisch bedeutungslosen Rechtsaortenbogen mit rechtsseitigem Abstieg der Aorta als Normvariante [2, 3]. Bei der Fallot'schen Pentalogie liegt zusätzlich zu den genannten anatomischen Befunden ein Vorhofseptumdefekt vor.

Hämodynamisch besteht bei den betroffenen Patienten ein Druckausgleich zwischen den beiden Ventrikeln, d.h. es liegt ein Rechts-Links-Shunt vor, bedingt durch den erhöhten Widerstand im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Ist dieser Widerstand gleich dem peripheren Gefäßwiderstand, fließt nur unwesentlich Blut durch den VSD von rechts nach links. Erst bei Belastung und somit Abnahme des arteriellen Gefäßwiderstandes bzw. Zunahme des Herzzeitvolumens tritt eine Zyanose auf, da ungenügend oxygeniertes Blut aus dem rechten Ventrikel durch den VSD direkt in der überreitenden Aorta mit dem oxygenierten Blut des linken Ventrikels vermischt wird. Je enger die Pulmonalstenose, je größer der Septumdefekt und je weiter die Aorta über dem rechten Ventrikel reitet, desto stärker sind die klinischen Zeichen des Rechts-Links-Shunts ausgeprägt.

Das klinische Bild der Fallot'schen Tetralogie ist durch die typischen Symptome einer Hypoxämie gekennzeichnet. Im Vordergrund stehen dabei die körperliche Leistungsminderung mit Dyspnoe sowie die Zyanose. In der Originalbeschreibung wurde die Krankheit aufgrund der sichtbar bläulichen Hautfärbung der Patienten von E. Fallot „la maladie bleue“ (= die blaue Krankheit) genannt [4].

Bei ausgeprägter Hypoxie kommt es zur Schleimhautzyanose der Konjunktiven, des Mundes und der inneren Organe. Gleichzeitig bilden sich die typischen Zeichen einer chronischen Hypoxämie wie Trommelschlegelfinger mit Uhrglasnägeln oder Gingivahyperplasien aus.

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Fallot'sche Tetralogie durch Fehlbildung einer embryonalen Struktur: dem Konusseptum. Dieses wird durch fehlende Rotation des Konus gegenüber dem Ventrikel zu weit anterior angelegt [5]. Infolgedessen wird der Conus arteriosus in einen kleinen anterioren, rechtsventrikulären Abschnitt (daher die Infundibulumstenose) und einen größeren, posterior gelegenen Teil untergliedert. Aufgrund seiner Lage hat das Konusseptum keinen Anteil am Verschluss des Interventrikularseptums.

Als begünstigende Faktoren, die für die Missbildung des Herzens besonders im Zeitraum von der zweiten bis neunten Schwangerschaftswoche verantwortlich sind, werden Umweltfaktoren und genetische Faktoren genannt.

Zu den Umweltfaktoren zählen u.a. Erkrankungen mütterlicherseits wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Phenylketonurie [6] sowie Behandlung mit Trimethadion während der Schwangerschaft [7]. Für genetische Ursachen spricht ein gehäuftes Auftreten bei positiver Familienanamnese oder auch bei Patienten mit anderen genetischen Syndromen und Chromosomenanomalien wie zum Beispiel der Trisomie 21 [8].

1.2. Epidemiologie

Epidemiologische Daten der TOF variieren in den verschiedenen Studien je nach zugrunde liegendem Studiendesign. Vor allem in Hinblick auf die morphologische Klassifikation der angeborenen Herzfehler und damit der Auswahl der einbezogenen Patienten sowie durch unterschiedlich angewandte Diagnosetechniken kommt es zu Datenabweichungen. Darüber hinaus ist es nicht einfach, die Inzidenz der angeborenen Herzfehler zu ermitteln, da die Erkrankung kurz nach der Geburt in vielen Fällen noch nicht erkannt wird [9].

Bound und Logan geben in ihrer Studie die Fallot'sche Tetralogie mit einer Prävalenz von 0,46 pro 1000 Lebendgeburten an [9]. Mitchel et al. stellten hinsichtlich der Häufigkeit der angeborenen Herzfehler keine signifikanten Unterschiede bei verschiedenen ethnischen Gruppen fest. Insgesamt zeigten sie ähnliche Studienergebnisse ohne signifikante Abweichung im Vergleich zu Bound & Logan [10].

In einer der größten Studien, der Baltimore – Washington Infant Study, ist die TOF mit einer Prävalenz von 0,33 pro 1000 Lebendgeburten der häufigste angeborene zyanotische Herzfehler und macht 6,8 % aller angeborenen Herzfehlbildungen aus [8].

1.3. Diagnostik und Therapie

Mit dem Ziel der Herstellung weitgehend normaler hämodynamischer Verhältnisse im Herzen und folglich im kleinen und großen Blutkreislauf ist es von großer Bedeutung die Diagnose der Fallot'schen Tetralogie möglichst frühzeitig zu stellen und geeignete Therapien einzuleiten.

Zur präzisen präoperativen Diagnostik aber auch für die postoperative Verlaufskontrolle stehen heutzutage die unterschiedlichsten bildgebenden Verfahren zur Verfügung: invasive, wie zum Beispiel der Herzkatheter oder nichtinvasive, wie zum Beispiel die Doppler-Echokardiographie und die Magnetresonanztomographie (MRT). Dabei hat die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme mit dem typischen, großen „Holzschuhherz“ der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie aufgrund der fehlenden Beurteilung von kardial-funktionellen Aspekten jedoch an Bedeutung verloren.

Zur Erstdiagnostik wird vor allem die schnell verfügbare und kostengünstig durchführbare Echokardiographie angewandt, die mit ihrem geringen Zeitaufwand und einer Untersuchung ohne Strahlenexposition überzeugt. Echokardiographisch lassen sich die Dimensionen der Herzhöhlen, die Morphologie und Funktion der Herzklappen sowie die systolische und diastolische Ventrikelfunktion beurteilen. Daher sind auch Aussagen über die anatomischen Besonderheiten der Fallot'schen Tetralogie wie die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, den VSD und auch über das Ausmaß der rechtsventrikulären Hypertrophie möglich. Darüber hinaus können Shuntvolumina und Ausflussbahngradienten mit Hilfe der Doppler- und Farbdopplerfunktion bewertet werden [11]. Nachteile des Echos sind zum einen Qualitätsverluste durch ein eingeschränktes Schallfenster der Patienten sowie die teilweise schlechte Darstellbarkeit der rechten Herzhälfte einschließlich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes [12], insbesondere bei älteren Patienten.

Die Herzkatheteruntersuchung stellt eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik der Fallot'schen Tetralogie dar. Mit ihr können die Ventrikeldimensionen und die herznahen

Gefäße beurteilt werden und darüber hinaus Volumina, Ejektionsfraktionen sowie Drücke in Vorhof und Kammer direkt gemessen werden, was sonst mit keiner anderen Methode möglich ist.

Die venöse Herzkatheteruntersuchung mit Druckmessung und Bestimmung der Sauerstoffsättigung (im rechten Vorhof und Ventrikel sowie Pulmonalarterie) bestätigt die pathologische Hämodynamik, die vorwiegend durch die Pulmonalstenose und den Ventrikelseptumdefekt bedingt wird, und ist außerdem für die Berechnung des Shuntvolumens geeignet. Mit der rechtsventrikulären Angiokardiographie können darüber hinaus durch die Darstellung des Füllungsablaufes wichtige anatomische Einzelbefunde am „rechten Herzen“, zum Beispiel die AV-Klappen-Funktion, die rechtsventrikuläre Ausflussbahn und die genaue Lokalisation der Pulmonalarterienstenose, ermittelt werden. Die linksventrikuläre Angiokardiographie weist die Größe des Ventrikelseptumdefekts direkt nach und erlaubt die Quantifizierung der linksventrikulären Pumpfunktion. Ein besonderer Vorteil dieser invasiven Methode im Erwachsenenalter ergibt sich zum Beispiel bei vorliegenden Restenosen der Pulmonalklappe durch die Möglichkeit einer einzeitigen, interventionellen Therapie mittels Ballondilatation. Nachteilig ist jedoch grundsätzlich die Invasivität der Methode, die Strahlenexposition und die Notwendigkeit der Gabe von Kontrastmittel während der Untersuchung sowie potentielle Gefahren der Untersuchung, die durch die Invasivität der Methode bedingt sind, wie seltene thrombembolische Komplikationen, direkte Katheter induzierte Schädigungen sowie die Auslösung von Arrhythmien [13].

Ein weiteres bildgebendes Verfahren, welches in der Diagnostik angeborener Herzfehler eingesetzt werden kann, stellt die Computertomographie (CT) bzw. heute zunehmend die Mehrschicht-Computertomographie (= multislice computed tomography, MSCT) dar. Durch die schnelle Akquisitionszeit können hochwertige Bilder mit dünner Schichtdicke [14], die die typischen postoperativen morphologischen Veränderungen nach korrigierter TOF wie den dilatierten rechten Ventrikel oder auch periphere Pulmonalarterienstenosen sicher darstellen, akquiriert werden [15]. Ein bedeutender Nachteil bei diesem nicht-invasiven diagnostischen Verfahren ist jedoch die nicht unerhebliche Strahlenexposition, die besonders für den routinemäßigen Einsatz bei Säuglingen und Kindern sowie der oft lebenslang notwendigen Verlaufskontrolle ungeeignet ist.

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können heute detaillierte Aufnahmen durch individuelle Anpassung der gewinkelten Schnittebenen an den jeweiligen Patienten

ohne Strahlenexposition erzeugt werden. Sie kann vor allem bei der Ventrikelvolumetrie und der Beurteilung der Ventrikelfunktion mittlerweile als nicht-invasiver „Goldstandard“ angesehen werden [12]. Durch zunehmende Gradienten- und Feldstärken, Verbesserung der EKG-Triggerung und Reduzierung von Atemartefakten durch neue Techniken und damit auch Verkürzung der Untersuchungszeit kommt der MRT bei der nicht-invasiven Diagnostik der angeborenen Herzfehler eine immer größere Bedeutung zu [14]. Des Weiteren lassen sich mittels der MRT morphologisch-anatomische Veränderungen, wie die Größenbestimmung des Ventrikelseptumdefekts, das Ausmaß der rechtsventrikulären Hypertrophie oder die Lokalisation der Pulmonalstenose ebenso sicher wie mit der MSCT beurteilen. Auch Flussvolumina und Flussgeschwindigkeiten können für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Pulmonalarterienstenose oder der Pulmonalklappeninsuffizienz bestimmt werden [16], was mit der MSCT nicht möglich ist. Bei der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie können darüber hinaus Gefäßanomalien aufgezeigt werden.

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens ist es von großer Bedeutung, sowohl die anatomischen Strukturen als auch die funktionellen Veränderungen des gesamten Herzens, einschließlich der Gefäße mit ihrem Flussprofil, darzustellen. Hierbei hat sich die MRT als sehr gute, nicht-invasive Untersuchungstechnik behauptet, da sie den genannten Anforderungen optimal gerecht wird [17, 18].

Die operativen Behandlungsmöglichkeiten wurden seit der ersten Korrekturoperation der Fallot'schen Tetralogie durch Lillehei 1954 [19] in den letzten Jahren enorm verbessert und weiterentwickelt.

Bei hochgradigen Stenosen wurde früher oft nur eine Palliativoperation durchgeführt, um die Lungendurchblutung zu verbessern. Eine der gebräuchlichsten war die sogenannte Blalock-Taussig-Anastomose, eine Verbindung zwischen der Arteria subclavia End-zu-Seit mit einer Lungenarterie. Eine Modifikation dieser Operation stellt der Einsatz einer Kunststoffprothese zwischen Arteria subclavia und einer Pulmonalarterie dar. Eine andere Möglichkeit bietet die Waterston-Anastomose; eine Verbindung zwischen der ascendierenden Aorta mit der rechten Pulmonalarterie. Der hämodynamische Nutzen dieser künstlich hergestellten Anastomosen besteht darin, dass bisher nicht oxygeniertes Blut aus der Arteria subclavia bzw. der Aorta in die Lunge gelangen kann und

mit Sauerstoff angereichert wird. Infolgedessen wird die Zyanose gemildert und die klinische Symptomatik mit Leistungsminderung und Dyspnoe gebessert.

Heutzutage wird jedoch möglichst frühzeitig eine „Totalkorrektur“ angestrebt [20-22]. Dabei wird der VSD mit Hilfe eines Patches verschlossen, das rechtsventrikuläre Infundibulum ausgeschält und der Pulmonalklappenring erweitert. Teilweise erfolgt zusätzlich ein Pulmonalklappenersatz. Ist der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt allerdings zu eng, kann es zusätzlich notwendig sein, diesen mit einer Gefäßprothese plastisch zu erweitern. Bei der kompletten Korrekturoperation werden verschiedenste Operationstechniken angewandt, die in dieser Arbeit nicht weiter erläutert werden können. Je besser die Drucksenkung durch die „Totalkorrektur“ gelingt, umso günstiger ist aufgrund der optimierten hämodynamischen Situation der postoperative Verlauf und desto besser sind die Langzeitergebnisse in den folgenden Jahren [23].

1.4. Prognose

In den ersten Lebensmonaten zeigen die meisten Patienten eine geringe, vorwiegend beim Schreien auffallende Zyanose. Mit zunehmendem Alter und entsprechenden körperlichen Aktivitäten verstärkt sich diese und wird häufig von den betroffenen Kinder durch eine „Hockstellung“ mit kreislaufschonendem- und sauerstoffsparendem Effekt kompensiert, d.h. die Patienten erhöhen mit dieser Haltung den Gefäßwiderstand im Systemkreislauf und verringern damit den Rechts-Links-Shunt. Des Weiteren kann es auf Grund der ungenügenden Lungendurchblutung zu hypoxämischen Anfällen kommen, die bis hin zu Bewusstlosigkeit und Krampfanfällen führen können.

Durch die rechtsventrikuläre Hypertrophie lassen sich elektrokardiographisch häufig Rechtsherzbelastungszeichen wie Rechtsschenkelblockbilder und Rechtslagetypen nachweisen [24].

Die Frühletalität ist bei den Patienten mit TOF heute gering [25], insbesondere durch verbesserte Palliativmedizin, Weiterentwicklung der Herzchirurgie und eine gute Kontrolle der Patienten nach operativen Eingriffen.

Trotzdem können postoperativ einige Komplikationen auftreten. Hierzu gehören vor allem eine Rest- oder Restenose der Pulmonalarterie, ein Rest-Ventrikelseptumdefekt sowie Pulmonalklappeninsuffizienzen (PI).

Das Ausmaß der PI kann durch die Regurgitationsfraktion (RF) quantifiziert werden. Die RF ist derjenige Anteil des anterograden Blutflusses, der während des Herzzyklus durch die insuffiziente Klappe wieder in den Ventrikel zurückströmt.

Herzrhythmusstörungen spielen im weiteren Verlauf der TOF-Patienten ebenfalls eine große Rolle, wobei vorwiegend ventrikuläre Arrhythmien und Vorhofflimmern beschrieben werden [26-28]. Diese resultieren einerseits aus hämodynamischen Faktoren wie der persistierenden Obstruktion des RVOT's oder der Pulmonalklappeninsuffizienz, andererseits aus Folgeschäden nach interventionellen Eingriffen. Gefährdet sind die Patienten auch durch den plötzlich eintretenden Herztod [29], der in einer Studie von Silka et al. mit einer Häufigkeit von 1,2 % (nach 10-jährigem „follow-up“) auftrat, wobei die Inzidenz des plötzlichen Herztodes mit Zunahme des jeweiligen postoperativen Zeitintervalls anstieg (4 % nach 25-jährigem und 6 % nach 30-jährigem follow-up [30]).

Besonders die PI mit rechtsventrikulärer Volumenbelastung und die konsekutive rechtsventrikuläre Dilatation scheinen dabei für die Langzeitprognose von großer Bedeutung zu sein [31]. Beides ist mit einer QRS-Verbreiterung assoziiert, was mit dem gehäuftem Auftreten lebensgefährlicher ventrikulärer Arrhythmien [32] und damit mit dem plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht wird. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, dass ebenso eine linksventrikuläre Dysfunktion das Risiko des plötzlichen Herztodes erhöht [33, 34]. Somit muss das Herz bei der „follow up“-Diagnostik als funktionelle Einheit mit Ermittlung sowohl von rechts- als auch linksventrikulären Funktionsparametern betrachtet werden.

1.5. Herleitung der Aufgabenstellung

Bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie können auch nach erfolgreicher Korrekturoperation postoperativ einige Komplikationen im Langzeitverlauf auftreten. Dabei ist ein optimales „follow-up“ mit bestmöglichen Untersuchungstechniken Voraussetzung für eine rechtzeitige Intervention (zum Beispiel Re-Klappenersatz) und damit für eine gute Prognose. Vor allem die Reststenose der Pulmonalarterie bzw. Pulmonalinsuffizienzen führen zu einer Druck- bzw. Volumenbelastung des rechten Ventrikels [35] und konsekutiv zu dessen Hypertrophie bzw. Dilatation mit ventrikulärer Dysfunktion, die wiederum Arrhythmien bedingen und sich negativ auf die Funktion des linken Ventrikels auswirken kann [36].

Eine rechtsventrikuläre Druck- oder Volumenbelastung führt regelmäßig durch Verlagerung des Interventrikularseptums zu einer veränderten linksventrikulären Geometrie und dadurch ebenfalls zu Funktionsstörungen des „linken Herzens“ [37]. Dilatative Veränderungen, wie sie bei einer Volumenbelastung des linken Ventrikels auftreten, können im linken Vorhof zu einer erhöhten „Vorlast“ und dessen Hypertrophie sowie Zunahme der atrialen Pump-Funktion führen, mit der eine linksventrikuläre Dysfunktion zum Teil kompensiert werden kann. Die Überforderung der Kompensationsmechanismen allerdings kann zur atrialen Dilatation führen und das Auftreten atrialer Rhythmusstörungen [38, 39], wie zum Beispiel von Vorhofflimmern, begünstigen. Somit ist anzunehmen, dass die ventrikuläre Volumenbelastung der Patienten nach operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie auch mit einer Beeinflussung der Morphologie und Funktion der Vorhöfe einhergehen kann. Dies wiederum könnte einen Einfluss auf die globale Herzfunktion haben, da sowohl der rechte als auch der linke Vorhof eine wesentliche Rolle für die Herzfunktion spielen. Zum einen hat der Vorhof während des Herzzyklus' eine entscheidende Bedeutung für die Ventrikelfüllung [40, 41], andererseits scheint es wesentliche Adaptationsmechanismen auf Vorhofebene zu geben, die ventrikuläre Dysfunktionen zum Teil kompensieren können [42-44]. Diese komplexen Zusammenhänge und funktionellen Veränderungen auf Vorhofebene machen eine präzise Diagnostik und Quantifizierung mittels Vorhofvolumetrie erforderlich, um potentielle prognostische Parameter der Vorhoffunktion zu ermitteln.

Für die Beurteilung der Ventrikelvolumetrie und -funktion ist die Magnetresonanztomographie (MRT) heute der „Goldstandard“ [15, 45-50]. Die Funktionsanalyse des linken Vorhofs wurde bereits in einigen Arbeiten dargestellt [43, 51-57], unter anderem auch mit der MRT als diagnostischem Mittel [51, 53-58].

Allerdings ist die Evaluation der Vorhöfe, zum Beispiel bezüglich der zu wählenden optimalen Schichtführung, noch nicht standardisiert. Des Weiteren beziehen sich die in der Literatur angegebenen Normwerte des linken Vorhofs ausschließlich auf Erwachsenenkollektive. Darüber hinaus gibt es bezüglich der Definitionen der verschiedenen Vorhoffunktionsparameter in der Literatur zum Teil erhebliche Variationen. Daher wurde im ersten Teil dieser Arbeit die Volumetrie des linken Vorhofs anhand folgender Fragen evaluiert:

(1) Welche Schichtführung stellt den Vorhof am besten dar?

Bisher wurde der linke Vorhof mit der MRT aus der langen Achse bzw. aus der kurzen Achse volumetriert [51, 59]. In dieser Studie wurde zunächst die bestmögliche Schichtführung für die Vorhofvolumetrie ermittelt und anhand dieser Normwerte des linken Vorhofs erstellt, die als Grundlage für weitere Studien dienen können.

(2) Gibt es vom Erwachsenenkollektiv abweichende Normwerte für Kinder und junge Erwachsene?

Bisher publizierte Normwerte beziehen sich vorwiegend auf erwachsene Probanden, wobei mehrere Studien eindeutig auf eine Altersabhängigkeit der Vorhofvolumetrie und -funktion hinweisen [60]. Deswegen wurde in dieser Arbeit ein Kollektiv von Kindern und jungen Erwachsenen ausgewählt, deren Werte dann mit dem gleichaltrigen Patientenkollektiv optimal vergleichbar waren.

(3) Lassen sich die Vorhoffunktionsparameter einheitlich definieren?

In der Literatur werden die Vorhoffunktionsparameter zum Teil sehr unterschiedlich definiert. Daher wurde in dieser Studie versucht, alle gängigen, publizierten Parameter systematisch mit der MRT zu erheben und Unterschiede der einzelnen Definitionen zusammenfassend darzustellen.

Die Funktionsdiagnostik des Vorhofs spielt in der Diagnostik der Fallot'schen Tetralogie nach der Literaturlage bisher eine untergeordnete Rolle. Kompensationsmechanismen des rechten Vorhofs wurden bei operativ korrigierten TOF-Patienten bereits beschrieben [42]. Untersuchungen des linken Vorhofs liegen dagegen bei Patienten mit korrigierter TOF bisher nicht vor. Da sich aber die hämodynamischen Belastungen des rechten Ventrikels, wie oben ausführlich beschrieben, auch auf den linken Ventrikel auswirken können, und dies wiederum mit einer Beeinträchtigung des linken Vorhofs einhergehen kann, ergaben sich im zweiten Teil dieser Arbeit folgende Fragen:

- (1) Gibt es Unterschiede der Volumen- und Funktionsparameter des linken Vorhofs zwischen den Probanden und den Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie?

Für ein optimales „follow up“ von Patienten mit angeborenen Herzfehlern könnte die Beurteilung der Vorhofgröße und -funktion entscheidend für die Prognose bzw. für die Einschätzung erneut notwendiger Interventionen sein. In dieser Arbeit wurden demzufolge die ermittelten volumetrischen und funktionellen Normwerte des linken Vorhofs mit denen von Patienten mit Fallot'scher Tetralogie verglichen.

- (2) Lassen sich Abhängigkeiten zwischen der linken und rechten Herzhälfte sowohl auf Ventrikel- als auch auf Vorhofebene bei den TOF-Patienten nachweisen?

Da das Herz als funktionelle Einheit betrachtet werden muss und der linke Vorhof sowohl von der vorgeschalteten rechten Herzhälfte als auch vom nachgeschalteten linken Ventrikel bzw. dem Systemkreislauf beeinflusst wird, wurden im Folgenden für die Beurteilung der Vorhof- und Ventrikelfunktion der TOF-Patienten Einzelkorrelationen zwischen der rechten und linken Herzhälfte sowie zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel hergestellt, um die Veränderung der Leistungsfähigkeit der Herzen der TOF-Patienten gegenüber dem Normalkollektiv darstellen zu können. Aufgrund bereits bekannter funktioneller Interaktionen auf ventrikulärer Ebene bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie [36] wurde in dieser Arbeit besonders die Interaktion des linken Vorhofs mit den anderen „Herzregionen“ untersucht.

2. Methodik

2.1. Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden 25 Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und im Vergleich dazu 25 herzgesunde Probanden einbezogen.

Von den Patienten waren 16 männlich und 9 weiblich und das Durchschnittsalter bei der Untersuchung betrug im Mittel $16,2 \pm 7,0$ Jahre, mit einer Spanne von 3,7 bis 30,6 Jahren. Die vollständige Korrekturoperation wurde bei allen Patienten durchgeführt, wobei der jüngste Patient 0,04 Jahre und der Älteste 18,0 Jahre zum Zeitpunkt der Operation war. Der Mittelwert lag hier bei 3,5 Jahren bei einer Standardabweichung von 4,6. Von den untersuchten Patienten unterzogen sich sechs nur einer Operation, bei drei erfolgten zwei und bei den anderen sogar mehrere Reoperationen. Der Abstand zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der ersten Korrekturoperation lag im Mittel bei $14,3 \pm 6,0$ Jahren, die Zeitspanne zwischen 3,9 und 26,7 Jahren. Alle Patienten wiesen elektrokardiographisch einen normalen Sinusrhythmus und keine kardiopulmonalen Insuffizienzzeichen auf.

Die Probanden der Vergleichsgruppe, 13 weibliche und 12 männliche, waren in gutem Allgemeinzustand, ohne Entwicklungsstörungen, mit normotensivem Blutdruck und normfrequentem Herzrhythmus. Anamnestisch lagen bis zum Untersuchungszeitpunkt keine Herzkreislauferkrankungen vor und es bestand normale Alltagsbelastbarkeit. Das Durchschnittsalter betrug $18,5 \pm 7,03$ Jahre mit einer Spanne von 4,1 bis 25,4 Jahren.

Alle Patienten, Probanden und bei Minderjährigen die Eltern wurden ausführlich über die Studie informiert und haben ihr Einverständnis in schriftlicher Form gegeben. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Details des Patienten- und Probandenkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Probanden	Patienten mit Fal- lot'scher Tetralogie	p-Wert
	n = 25	n = 25	
Alter in Jahren	18,5 ± 7,0	16,0 ± 7,0	n.s.
Geschlecht: m/w; n	12/13	16/9	n.s.
Alter bei der Korrektur- Operation, Jahre	–	3,5 ± 4,6	–
Zeit seit der ersten Opera- tion, Jahre	–	14,2 ± 6,0	–
Gewicht, kg	59,0 ± 26,6	53,8 ± 19,8	n.s.
Größe, cm	162,4 ± 25,3	158,2 ± 22,2	n.s.
Körperoberfläche, m ²	1,6 ± 0,5	1,54 ± 0,38	n.s.

Tabelle 1: Eigenschaften der Probanden und Patienten; Alle Werte angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung; m= männlich, w= weiblich; kg= Kilogramm; cm= Zentimeter; m²= Quadratmeter; n= Anzahl; n.s.= nicht signifikant

2.2. MRT-Messungen und Datenanalyse

Für die Studie wurde ein 1,5 Tesla Gyroscan ACS-NT der Firma Philips (Best, Niederlande) mit Software Release 11 verwendet. Die Untersuchung erfolgte bei allen Patienten und Probanden ohne Narkose in Rückenlage mit Hilfe einer Phased - Array Thoraxoberflächenspule mit vier Spulenelementen. Für die Beurteilung der Ventrikel- und Vorhoffunktion wurden Datensätze in transversaler und gewinkelt parasagittaler Schnittführung (Kurzachsenschnitte) akquiriert. Die jeweiligen Auswertungen wurden an einer ViewForum-Workstation mit dem "Cardiac Analysis Software Paket" (Release 3.2, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt.

2.2.1. Ventrikelvolumetrie

Zur Auswertung der Ventrikeldaten wurden die in der Klinik routinemäßig verwendeten Kurzachsenschnitte eingesetzt. Mit Hilfe von „steady state free precession“-Sequenzen (SSFP), (TE: kürzeste, Flipwinkel: 65°, TR: kürzeste, FOV: 350.00 mm, Matrixgröße 144 x 256, 25 Phasen und retrospektive EKG-Triggerung) wurden Schnitte parallel zur Mitralklappe angefertigt. Bei diesem in „multislice-multiphase“-Technik akquiriertem Datensatz variierte die Anzahl der Schichten je nach Herzgröße und Körpergewicht zwischen 10 und 18. Es wurde eine nach Körpergewicht variable Schichtdicke verwendet; bei Patienten unter 20 kg eine Schichtdicke von sechs Millimetern, bei 20 – 35 kg von sieben Millimetern und bei einem Körpergewicht über 35 kg eine Schichtdicke von acht Millimetern. Die Messungen erfolgten in Atemanhaltetechnik, was eine Mitarbeit aller Probanden und Patienten erforderte.

Die Datenauswertung der Ventrikel wurde mit Hilfe der „Scheibchen-Summations-Methode“ durchgeführt [50, 61]. Hierbei wurden durch die beiden Herzkammern in der Endsystole und Enddiastole (minimales und maximales Volumen) mehrere Untersuchungsschichten gelegt, die zusammen das gesamte Volumen der Ventrikel repräsentierten. Durch manuelle Markierung der Endo- und Epikardstrukturen in den beiden ausgewählten Phasen konnten mit Hilfe der Auswertesoftware die endsystolischen Volumina (LV-ESV und RV-ESV) sowie die enddiastolischen Volumina (LV-EDV und RV-EDV) jeweils für die rechte und linke Herzkammer bestimmt werden. Das ventrikuläre Schlagvolumen (LV-SV bzw. RV-SV) errechnete sich aus der Differenz LV-EDV – LV-ESV (bzw. RV-EDV – RV-ESV) und die Ejektionsfraktion (LV-EF und RV-EF) mit der Formel: $LV-SV / LV-EDV \times 100$ ($RV-SV / RV-EDV \times 100$). Alle ermittelten Werte wurden zum interindividuellen Vergleich auf die Körperoberfläche bezogen. Die Berechnung erfolgte mit der Formel nach Dubois D. et al. ($BSA = „body surface area“ = 0,007184 * \text{Größe in cm}^2 * \text{Gewicht in kg}^{0,425}$) [62].

2.2.2. Vorhofvolumetrie

In der Literatur ist die Analyse der mittels der MRT gemessenen Vorhofvolumina im Vergleich zu den Ventrikelvolumina bisher selten beschrieben worden. Eine weitgehende Standardisierung für die Datenakquisition und -analyse wie für die Ventrikelvolumetrie existiert bisher noch nicht. Um trotzdem möglichst genaue Ergebnisse volumetrischer Vorhofparameter zu erhalten, wurden zunächst die linken Vorhöfe von zehn

der Probanden in drei verschiedenen Schichtführungen ausgewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Eingeschlossen wurden die 2-D-Planimetrie des Vierkammerblicks (4-KB), die Volumetrie aus axialen (= transversalen) Schichten (Abb. 3) sowie die 3-D-Volumetrie aus gewinkelt parasagittalen (= kurze Achse) Schichten. Des Weiteren erfolgte in den jeweiligen Schichtführungen eine von zwei Beobachtern unabhängige, subjektive Bewertung nach vorher festgelegten Kriterien. Dazu gehörten die Bildqualität, die Abgrenzbarkeit der Vorhofwand, die Abgrenzbarkeit der Pulmonalvenen und der Atrioventrikularklappe sowie die Dauer der Auswertung. Bewertungsmaßstab war eine von eins bis fünf definierte Skala (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= schlecht, 5= sehr schlecht). Anschließend wurden die einzelnen Bewertungspunkte addiert und zur Ermittlung einer Gesamtnote durch die Anzahl der bewerteten Faktoren geteilt.

Als dritte Möglichkeit der Überprüfung der Validität wurden die Daten der zehn Probanden durch einen zweiten Beobachter ausgewertet und die Interobservervariabilität mit Hilfe des Bland-Altman-Plots analysiert.

Für die Volumetrie wurden die Konturen des linken Vorhofs, jedoch nur die Endokardstrukturen, analog zum Ventrikel manuell umrandet (Siehe Abbildung 3). Dabei wurden die Herzohren in das Volumen integriert. Der Mitralklappenring repräsentierte die atrioventrikuläre Grenze [54]. Im Einmündungsbereich der Pulmonalvenen wurde das kontraktile Vorhofmyokard visuell im dynamischen CINE-Mode identifiziert und durch zwei Punkte markiert, die anschließend durch eine Gerade verbunden wurden (Siehe Abbildung 2). Damit konnte das Lumen der einmündenden Pulmonalvenen bei allen untersuchten Probanden standardisiert vom linken Vorhof abgegrenzt werden.

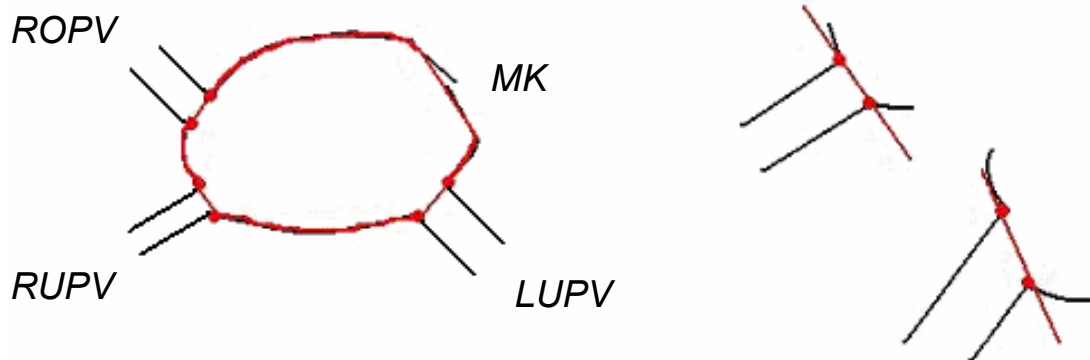


Abb. 2: Schematische Darstellung der Abgrenzung der Pulmonalvenen vom Vorhofvolumen. MK= Mitralklappe, ROPV= rechte obere Pulmonalvene, RUPV= rechte untere Pulmonalvene, LUPV= linke untere Pulmonalvene.

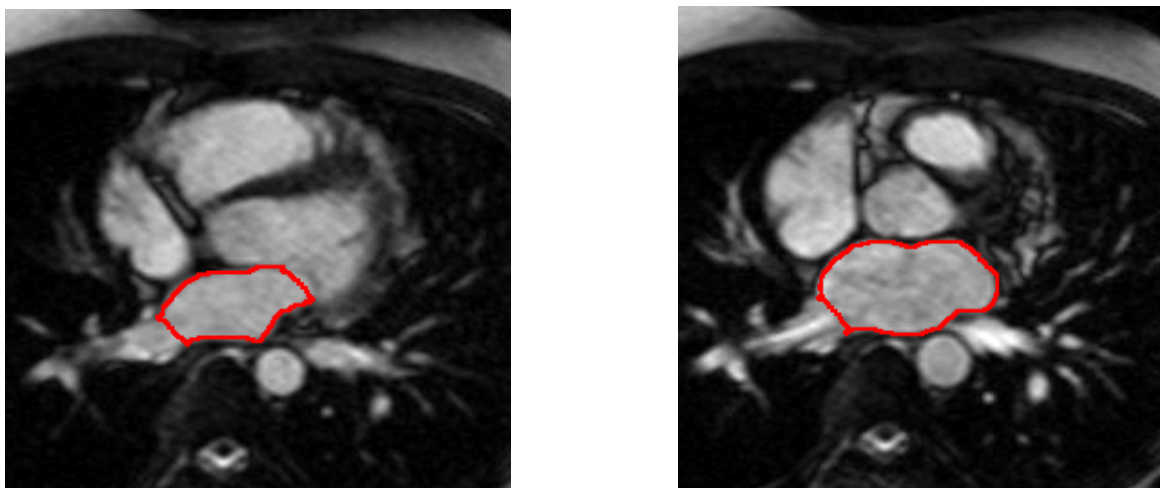


Abb. 3: Beispielhafte Auswertung des linken Vorhofs mit manueller Umrandung in transversalen Schichten (links endsystolisches und rechts enddiastolisches LA-Volumen).

Im Unterschied zur Ventrikelsystole verläuft die Vorhofentleerung in zwei Phasen, weshalb für die Vorhofvolumetrie neben der Vorhofsystole und -diastole eine weitere Phase hinzugenommen wurde. Die erste Phase, die passive Entleerung, beginnt mit der Mitralklappenöffnung und endet mit dem Beginn der Vorhofkontraktion.

Die zweite Phase ist aktiv, beginnend mit der Vorhofkontraktion und endet mit dem Schluss der Mitralklappe [43]. Die Vorhoffunktion kann somit über drei charakteristische Volumina beschrieben werden:

- 1) das linksatriale enddiastolische Volumen (LA-EDV),
- 2) das linksatriale endsystolische Volumen (LA-ESV) und
- 3) das Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ (LA-Vol-kick).

Im EKG beginnt der „atrial kick“ mit der P-Welle. Der Zeitpunkt kann aber auch abgeschätzt werden, indem man eine Phase zur Volumetrie auswählt, die ca. 15% vor dem LA-ESV liegt [53], was bei einer Akquirierung mit 25 Phasen, wie in der hier vorgestellten Studie verwendet, in der Regel der vierten Phase vor dem LA-ESV entspricht. Dies ist bei der Vorhofanalyse mit der MRT notwendig, da bei der MR-Untersuchung bisher kein simultanes EKG für die Beurteilung der P- oder T-Welle abgeleitet werden kann und somit die EKG-Phasen ansonsten nicht eindeutig definiert sind. Nach manueller Markierung wurden die Volumina der einzelnen Schichten, wie bereits in der Literatur beschrieben, mit Hilfe der Auswertesoftware kalkuliert und anschließend zum Gesamtvolumen des Vorhofs summiert [51]. Folgende Grundparameter der Vorhofvolumina und -funktion wurden hieraus zunächst bestimmt:

(1) Schlagvolumina (Siehe Abb. 4a/b)

a) Gesamtschlagvolumen (LA-gSV)

Def.:

Das Gesamtschlagvolumen des linken Vorhofs wurde definiert als die Differenz zwischen dem maximalen linksatrialen Volumen (in der Regel enddiastolisch) und dem minimalen linksatrialen Volumen (in der Regel endsystolisch).

$$\text{LA-gSV} = \text{LA-EDV} - \text{LA-ESV}$$

b) Passives Schlagvolumen (LA-pSV)

Def.:

Das passive Schlagvolumen entspricht dem Anteil der Volumenänderung des Vorhofs, welcher passiv ohne Vorhofkontraktion erfolgt, somit der Volumenänderung bis zum „atrial kick“ [43].

$$\text{LA-pSV} = \text{LA-EDV} - \text{LA-Vol-kick}$$

c) Aktives Schlagvolumen (LA-aSV)

Def.:

Das aktive Schlagvolumen entspricht dem Anteil der Volumenänderung des Vorhofs, welcher aktiv durch Vorhofkontraktion erfolgt, somit der Volumenänderung vom Beginn des „atrial kicks“ bis zur Endsystole [43].

$$\text{LA-aSV} = \text{LA-Vol-kick} - \text{LA-ESV}$$

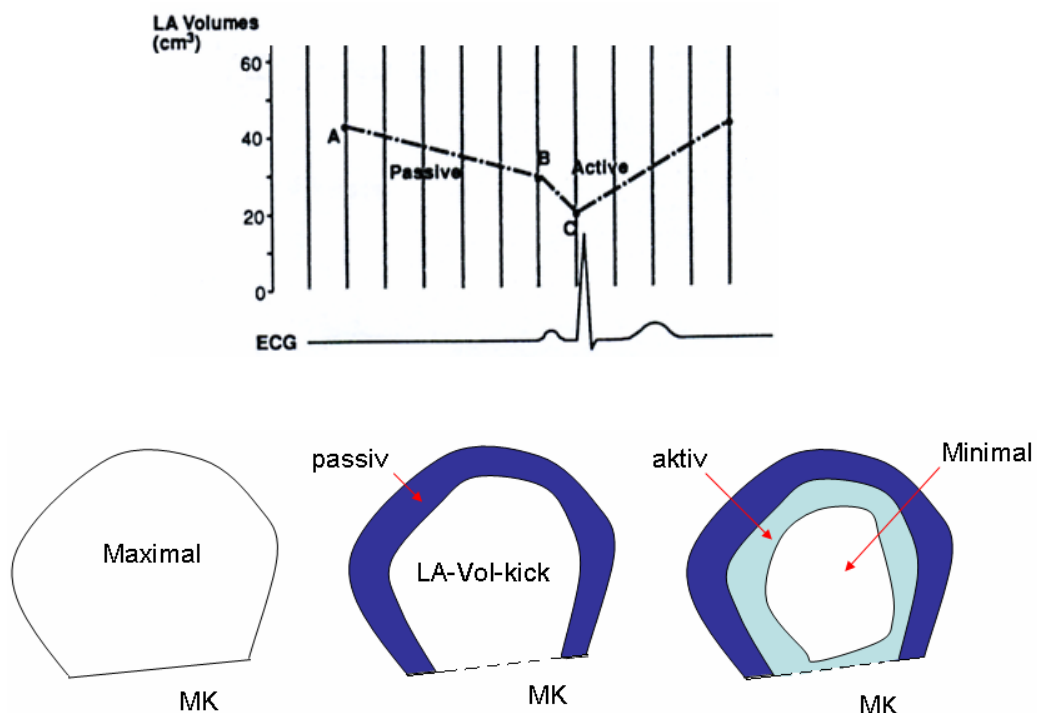


Abb.4a und 4b: Dargestellt ist der Anteil des passiven und des aktiven Schlagvolumens des Vorhofs. A= Maximal (= LA-EDV), B= LA-Vol-kick, C= Minimal (= LA-ESV), MK= Mitralklappe. Abbildungen modifiziert nach Triposkiadis et al [43].

(2) Ejektionsfraktionen

a) Gesamtejektionsfraktion (LA-gEF)

$$\text{LA-gSV} / \text{LA-EDV} \times 100$$

b) Passive Ejektionsfraktion (LA-pEF)

$$\text{LA-pSV} / \text{LA-EDV} \times 100$$

c) Aktive Ejektionsfraktion (LA-aEF)

$$\text{LA-aSV} / \text{LA-Vol-kick} \times 100.$$

Analog wurden die Evaluation der Schnittführungen, die Messungen und anschließenden Auswertungen bei dem rechten Vorhof durchgeführt. Sowohl die Daten des linken als auch die des rechten Vorhofs wurden dabei genau wie die Ventrikeldaten für den interindividuellen Vergleich auf die Körperoberfläche bezogen.

Anmerkung: Das passive „Schlag“-Volumen (LA-pSV) wurde der Einfachheit halber mit dem im Englischen gebräuchlichen Begriff „passive emptying“ [43] gleichgesetzt, obwohl es sich hierbei nicht um ein aktiv befördertes Volumen handelt, wie zum Beispiel bei dem durch die Ventrikelsystole bedingten ventrikulären Schlagvolumen. Die Entleerung kommt vor allem durch die Verlagerung der Klappenebene bei der Ventrikelkontraktion, also durch „passive Entleerung“, zustande (siehe unten).

2.2.3. Flussmessungen

Um den Einfluss von Pulmonalklappeninsuffizienzen, einer der häufigsten Residualdefekte nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, beurteilen zu können, wurden MR-Flussmessungen in den großen Gefäßen nicht invasiv durchgeführt. Das Prinzip beruht darauf, dass alle Spins, die sich entlang eines Magnetfeldgradienten bewegen, eine Phasenverschiebung erfahren, die ihrer Flussgeschwindigkeit proportional ist. Dafür

muss jedoch vorher die im jeweiligen Gefäß erwartete maximale Flussgeschwindigkeit abgeschätzt werden (V_{enc} = encoded velocity = maximal erwartete Flussgeschwindigkeit im Gefäß) und daraufhin die jeweilige Sequenz für die Messung ausgewählt werden. Die tatsächlich gemessene Geschwindigkeit darf V_{enc} nicht überschreiten, da sonst „Aliasingphänomene“ (Phaseneinfaltungen) auftreten [61].

Während der Untersuchungszeit atmeten die Probanden durch (mittlere Atemposition) und die Akquirierung der Daten erfolgte mit retrospektiver EKG-Triggerung, wobei der gesamte Herzzyklus (mit 25 Phasen) erfasst wurde. (Echo time (TE) 3 msec, repetition time (TR) 15 msec, Matrixgröße 125 x 254, V_{enc} 200 cm/sec, FOV: 250 bis 180 mm.)

Gemessen wurde orthogonal zum Gefäßverlauf, distal der Pulmonalklappe, jedoch vor der Pulmonalarterienaufzweigung. In der anschließenden Auswertung wurden die Gefäße manuell umrandet und von der Software schließlich die jeweilige Flussgeschwindigkeit und das Flussvolumen errechnet.

Des Weiteren konnte die Regurgitationsfraktion in Prozent ermittelt und aus der maximalen Flussgeschwindigkeit mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung der zugehörige Druckgradient abgeschätzt werden.

2.3. Messung der Verkürzung des linken und rechten Ventrikels während des Herzzyklus'

Wie in der Literatur bereits beschrieben, sind die Vorhofvolumina von verschiedenen Größen abhängig, wie zum Beispiel von mechanischen Komponenten (kontraktile und elastische Eigenschaften des Vorhofs) sowie von hämodynamischen Eigenschaften („afterload“ bzw. „preload“) [63]. In diesem Zusammenhang ist besonders die Interaktion mit den Ventrikeln von großer Bedeutung, da die systolische Verkürzung der Ventrikel in Richtung Herzspitze die Füllung und damit die maximale Größe der beiden Vorhöfe in der Enddiastole in hohem Maße bestimmt (Siehe Abb. 5) [57].

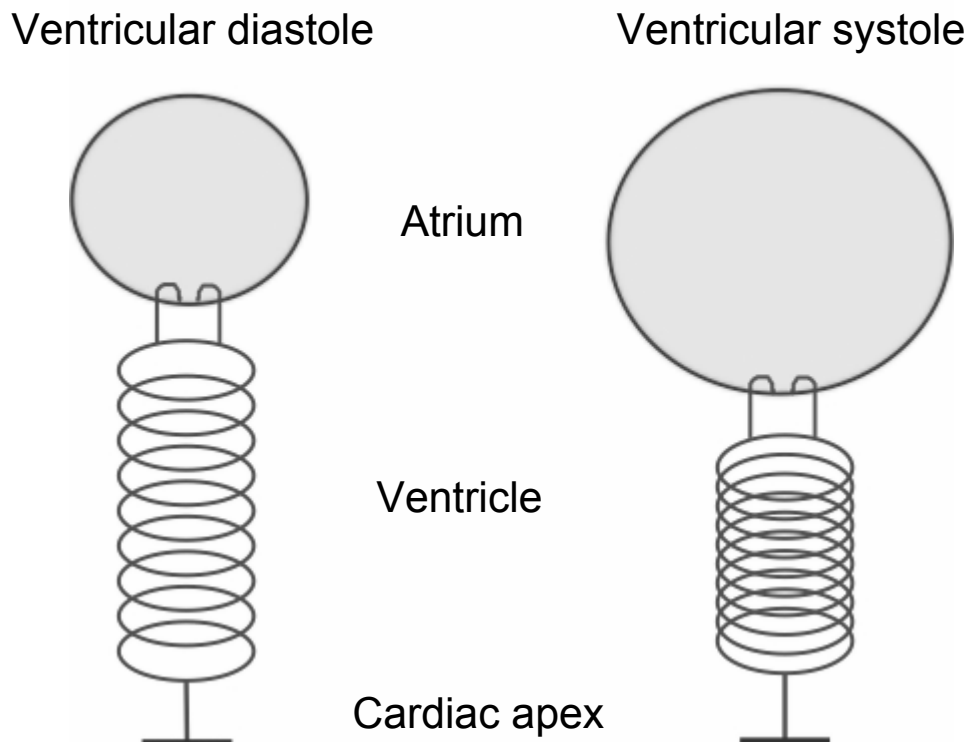


Abb. 5: Schematische Darstellung des Einflusses der systolischen Ventrikelverkürzung auf die Vorhoffüllung in der langen Achse. Schema aus Mohiaddin et al.: „Measurement of atrial volumes by magnetic resonance imaging in healthy volunteers and in patients with myocardial infarction“ [57].

Für die Beurteilung der „Ventrikelverkürzung“ in der Systole und damit auch zur Quantifizierung der Vorhoffüllung wurde bei jeweils zehn zufällig ausgewählten Probanden und zehn Patienten mit Fallot’scher Tetralogie ausgehend vom Vierkammerblick eine Gerade durch die AV-Klappenebene und parallel dazu eine zweite Gerade durch die Herzspitze gelegt. Anschließend wurde senkrecht dazu der maximale Abstand in der Ventrikeldiastole und der minimale Abstand in der Ventrikelsystole zwischen den beiden Geraden gemessen. Aus der Differenz dieser beiden Werte wurde die Ventrikelverkürzung ermittelt (absoluter und prozentualer Wert). Die Anordnung der Geraden zeigt Abbildung 6.

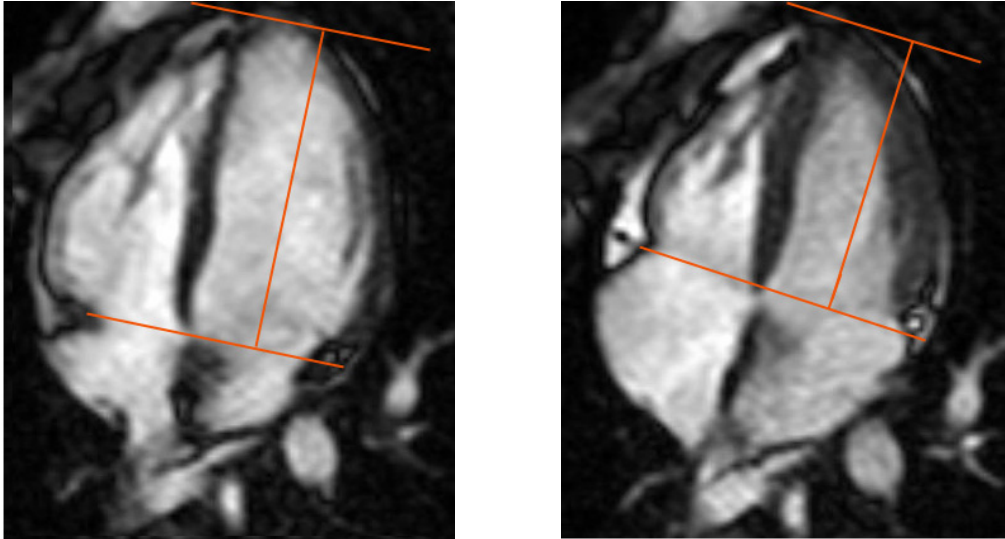


Abb. 6: Ventrikelverkürzung eines Probanden. Links enddiastolisches und rechts endsystolisches Bild. Die prozentuale, globale longitudinale Verkürzung beträgt in diesem Beispiel 16 %.

2.4. Definitionen und Synonyme der Vorhoffunktionsparameterbezeichnungen im Literaturvergleich

2.4.1. Übersicht

Zur Beurteilung der tatsächlichen Leistungsfähigkeit der Vorhöfe ist es notwendig, die Funktion des Vorhofs in den verschiedenen Phasen des Herzzyklus' weiter zu differenzieren. In der Literatur wird die Vorhoffunktion prinzipiell mit den folgenden drei Parametern beschrieben:

Der Reservoir-, der Conduit- und der Pump- bzw. „booster pump“-Funktion, wobei die dabei zugrunde liegenden Definitionen der einzelnen Autoren zum Teil erheblich variieren. Aus diesem Grunde sollen die unterschiedlichen Definitionen und z.T. synonym verwendeten Begriffe hier noch einmal systematisch dargelegt werden.

2.4.2. Definition der Vorhofvolumina bzw. –volumendifferenzen in der Literatur

Murray et al. (1968) und Spencer (2001) ordneten die oben genannten Vorhoffunktionen den verschiedenen Phasen des Herzzyklus' zu (Siehe Abbildung 7a) [64, 65].

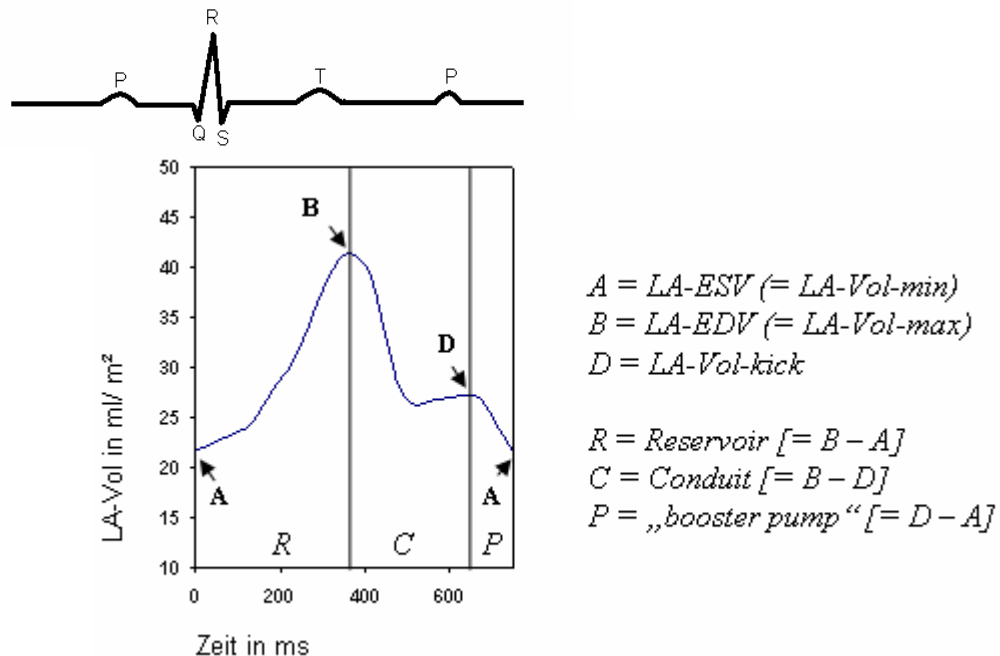


Abb. 7a: Dargestellt ist die Veränderung der Vorhofvolumina während eines Herzzyklus'. Schema modifiziert nach Spencer et al.: „Effects of aging on left atrial reservoir, conduit and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study“ [64].

Die aus diesen echokardiographischen Studien ermittelten Werte sind jedoch nur 2D-Flächenbestimmungen. Da es sich bei den Vorhoffunktionsparametern aber in erster Linie um Phasen handelt, die jeweils zwischen zwei ermittelten Flächen bzw. Volumina liegen, wurden die ursprünglich auf Flächen bezogenen Definitionen von Spencer et al. auf die Volumenbestimmung in unserer Studie übertragen.

a) Reservoir

Def.:

Als Reservoir bzw. Reservoir-Volumen beschrieben Murray und Spencer zunächst die max. Volumenänderung des linken Vorhofs in der Füllungsphase, der Vorhofdiastole, bei der der Vorhof ausgehend von dem minimalen Volumen in der Endsystole (LA-ESV) sein maximales enddiastolisches Volumen (LA-EDV) erreicht. Dieses Blutvolumen, wel-

ches der Vorhof in der Vorhofdiastole passiv aufnimmt und das anschließend in den darauffolgenden zwei Phasen der Vorhofentleerung in den linken Ventrikel strömt, wurde als Reservoir-Volumen bezeichnet und aus der Differenz zwischen maximalem und minimalem Vorhofvolumen berechnet [52, 64]. Es entspricht damit auch dem Gesamtschlagvolumen des Vorhofs (LA-gSV).

$$\begin{aligned} \text{Reservoir-Volumen}_{\text{Spencer}} &= \text{LA-EDV} - \text{LA-ESV} = \text{LA-Vol}_{\text{max}} - \text{LA-Vol}_{\text{min}} \\ &= \text{LA-gSV} & &= (\text{B} - \text{A in Abb. 7a}) \end{aligned}$$

Mittels MRT-Messungen und Schnittführungen aus der langen Achse untersuchten Järvinen et al. ebenfalls die verschiedenen Phasen des Vorhofs während des Herzzyklus' [54]. Hierbei wurde zusätzlich das „Mitt-diastolische Volumen“ des Vorhofs bestimmt (Siehe Abbildung 7b), wobei dieses in weiteren Studien mit dem Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ gleichgesetzt wurde [53, 55].

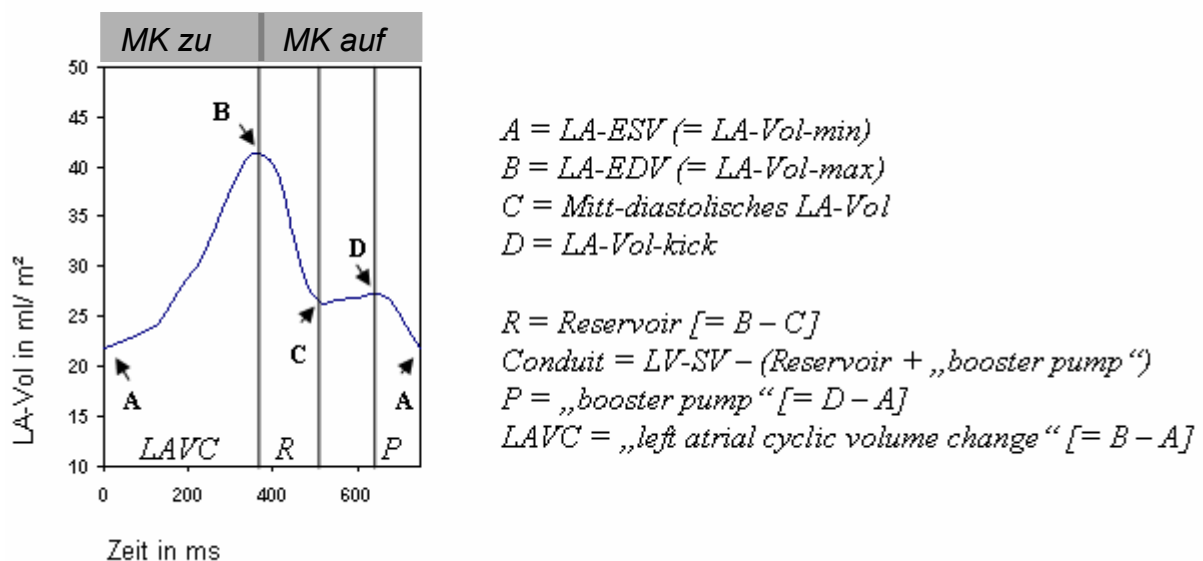


Abb. 7b: Darstellung der Vorhofvolumetrie im Zeitverlauf eines Herzzyklus'. MK= Mitralklappe. Schema modifiziert nach Järvinen et al.: „Assessment of left atrial volumes and phasic function using cine magnetic resonance imaging in normal subjects” [54].

Die Füllungsphase des Vorhofs, also die Differenz zwischen dem enddiastolisch-maximalen und dem endsystolisch-minimalen Volumen, wurde hier als „left atrial cyclic vo-

lume change“ (= LAVC) definiert (entspricht Spencers Reservoir-Volumen bzw. dem LA-gSV).

$$\text{Reservoir-Volumen}_{\text{Spencer}} = \text{LAVC} = \text{LA-EDV} - \text{LA-ESV} (= \text{B} - \text{A in Abb. 7b})$$

b) Conduit:

Def.1:

Im Anschluss an die Vorhoffüllung in der Vorhofdiastole öffnet sich die Mitralklappe und die zweiphasige Vorhofentleerung setzt ein. Der erste Teil erfolgt dabei passiv, wobei das im Vorhof „gespeicherte“ Blut („Reservoir“) in den linken Ventrikel strömt. Dieses Volumen stellt laut Spencer et al. das Conduit bzw. Conduit-Volumen dar, was gleichzeitig dem passiven Vorhofschlagvolumen (LA-pSV) entspricht (siehe oben).

$$\text{Conduit-Volumen}_{\text{Spencer}} = \text{LA-EDV} - \text{LA-Vol-kick} = \text{LA-pSV} (= \text{B} - \text{D in Abb. 7a})$$

Def.2:

Das „passive emptying“ des Vorhofs, bei dem das im Vorhof „gespeicherte“ Blut in den Ventrikel strömt, wurde bei Järvinen et al. im Unterschied zu Spencer et al. als Reservoir-Volumen definiert. **Reservoir-Volumen_{Järvinen} = LA-Vol-max – „Mitt-diastolisches LA-Volumen“ (B – C; Abb. 7b)**. Das Conduit-Volumen hingegen wird bei Järvinen et al. nur als das Volumen definiert, das direkt von den Pulmonalvenen bzw. dem linken Vorhof während der Mitralklappenöffnung passiv wie durch ein „Rohr“ in den Ventrikel strömt (= „pipe flow“). Das „LA stroke volume“ entspricht dem aktiven LA-SV (LA-aSV) bzw. dem „booster pump“.

$$\text{Conduit-Volumen}_{\text{Järvinen}} = \text{LV-SV} - (\text{Reservoir-Volumen} + \text{„LA stroke volume“})$$

Def.3:

Darüber hinaus erscheint es uns als sinnvoll, das Conduit-Volumen auf eine dritte Art zu definieren, entsprechend der Beschreibung von Mohiaddin et al. [57]. Nach der Mitralklappenöffnung fließt nämlich sowohl das „gespeicherte“ Blut aus dem Vorhof (= Conduit-Volumen nach Spencer et al.), als auch Blut direkt von den Pulmonalvenen in den Ventrikel (= Conduit-Volumen nach Järvinen et al.). Dieses Volumen, das in den

Ventrikel einströmt, ohne jedoch das durch die aktive Kontraktion des Vorhofs bedingte Blutvolumen einzubeziehen, kann ebenfalls als Conduit-Volumen definiert werden.

Ausgedrückt wurde diese Beziehung mit der Formel:

$$\begin{aligned}\text{Conduit-Volumen}_{\text{Järvinen/Spencer}} &= \text{LV-SV} - (\text{LA-Vol-kick} - \text{LA-ESV}) \\ &= \text{LV-SV} - \text{LA-aSV}\end{aligned}$$

Dieses Conduit-Volumen entspricht dabei der Summe aus dem Conduit-Volumen nach Spencer und dem Conduit-Volumen nach Järvinen.

c) „booster pump“ oder Pump-Volumen („atrial kick“):

Die letzte Phase der Vorhofentleerung beinhaltet die aktive Phase, die Pumpphase charakterisiert durch das Pump-Volumen („booster pump“), das vom Vorhof aktiv in den Ventrikel befördert wird. Wie unter anderem auch bei Järvinen und Poutanen et al. beschrieben, wurde dieses Pump-Volumen aus der Differenz zwischen dem Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ und dem endsystolischen Volumen berechnet (= LA-aSV oder „LA stroke volume“) [43, 53, 54, 64].

$$\begin{aligned}\text{Pump-Volumen} &= \text{„booster pump“} = \text{LA-Vol-kick} - \text{LA-ESV} = \text{LA-aSV} \\ &= \text{„LA stroke volume}_{\text{Järvinen}}\text{“} \quad (= D - A \text{ in Abb. 7a/b})\end{aligned}$$

2.4.3. Ermittlung der Vorhof-Funktionsparameter (Vorhof-/ Ventrikel-Interaktion)

Da sich die ermittelten Volumina nur auf den Vorhof beziehen und nicht die Interaktion zwischen dem Vorhof und dem Ventrikel berücksichtigen, wurden daraus Funktionsparameter abgeleitet, die auch die Ventrikelfunktion mit einbeziehen. Alle drei analysierten Vorhofvolumina wurden dabei zum interindividuellen Vergleich auf das linksventrikuläre Schlagvolumen bezogen, wie es in der Literatur bereits beschrieben wurde [55]. So können sie als Funktionsparameter eingesetzt werden und lassen Vergleiche zwischen unterschiedlichen Untersuchungskollektiven zu. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Absolut- sowie als Prozentwerte.

- **Reservoir-Funktion** = Reservoir-Volumen / LV-SV
- **Conduit-Funktion** = Conduit-Volumen / LV-SV
- **Pump-Funktion** = Pump-Volumen / LV-SV

In dieser Studie wurden alle definierten Vorhofvolumina und -funktionen der verschiedenen Autoren bestimmt und gegenübergestellt. Bei der Ermittlung mit Hilfe der Definitionen von Järvinen bzw. Poutanen et al. wurde dabei das „Mitt-diastolische Volumen“ mit dem Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ gleichgesetzt (siehe oben), da diese beiden Größen nur einen minimalen Unterschied aufweisen [41].

2.5. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS Version 12.0 verwendet. Alle gemessenen und errechneten Werte wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Anschließend folgten graphische Darstellungen mit Box-plots sowie Prüfung der Mittelwerte mit dem t-Test für ungepaarte Stichproben. Streudiagramme wurden unter Angabe von Pearson-Korrelationskoeffizienten dargestellt. Für die Interobservervariabilität wurden die Bland-Altman-Plots mit der MedCalc-Software (Version 8.0.2.0.) ermittelt.

Alle Ergebnisse wurden für den interindividuellen Vergleich auf die Körperoberfläche umgerechnet (siehe oben). Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Beurteilung der Vorhofvolumetrie

3.1.1. Subjektive Bewertung der ausgewählten Schnitfführungen

Bei der Bewertung der verschiedenen Schnitfführungen wurde die Bildqualität der transversalen Schichten wie in der Methodik beschrieben im Mittel mit einer $1,6 \pm 0,69$, im 4-KB mit einer $1,9 \pm 0,74$ und in den Kurzachsenschnitten mit einer $2,3 \pm 0,48$ benotet. Die Bildqualität der transversalen Schicht war signifikant besser als die der sagittalen ($p < 0,05$), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zum 4-KB bzw. ebenfalls nicht zwischen kurzer Achse und 4-KB. Die Abgrenzbarkeit der Mitralklappe war transversal mit $1,3 \pm 0,48$ und im 4-KB mit $1,6 \pm 0,52$ gut bis sehr gut und sagittal mit $4,1 \pm 0,74$ nur schlecht möglich. Demzufolge bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der kurzen Achse und den anderen beiden Schichten (p jeweils $< 0,01$), jedoch nicht zwischen der transversalen Schnitfführung und dem 4-KB ($p = \text{n.s.}$) bezüglich der Mitralklappen-Abgrenzbarkeit.

Die Mittelwerte der Abgrenzbarkeit der Pulmonalvenen (im 4-KB nicht vollständig beurteilbar) wiesen ebenfalls einen signifikanten Unterschied auf (transversal mit $2,1 \pm 0,57$ gut und in der kurzen Achse mit $3,4 \pm 0,52$ mittel bis schlecht; $p < 0,01$). Bei der Beurteilung der Abgrenzbarkeit der Vorhofwand war die transversale Schicht mit einem Mittelwert von $1,5 \pm 0,53$ signifikant besser analysierbar als die kurze Achse ($2,3 \pm 0,48$; $p < 0,05$), jedoch gab es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den transversalen Schichten und dem Vierkammerblick ($1,6 \pm 0,52$; $p = \text{n.s.}$). Der 4-KB wies gegenüber der Kurzachsen-Schnitfführung ebenfalls eine signifikant bessere Abgrenzbarkeit der Vorhofwand auf ($p < 0,05$). Die Dauer der Auswertung betrug im Mittel bei den axialen Schichten $20 \pm 3,0$ min, beim 4-KB $12 \pm 0,7$ min und bei der kurzen Achse $35 \pm 4,3$ min. Diese Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle 2).

	Kurze Achse	Axiale Schichten	Vier-Kammerblick	Signifikanz
Gesamt-Bildqualität	2,3 ± 0,48	1,6 ± 0,69	1,9 ± 0,74	p ₁ < 0,05 p ₂ = n.s. p ₃ = n.s.
Abgrenzbarkeit der Vorhofwand	2,3 ± 0,48	1,5 ± 0,53	1,6 ± 0,52	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05 p ₃ = n.s.
Abgrenzbarkeit der Pulmonalvenen	3,4 ± 0,52	2,1 ± 0,57	-	p ₁ < 0,01
Abgrenzbarkeit der Atrioventrikularklappe	4,1 ± 0,74	1,3 ± 0,48	1,6 ± 0,52	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ = n.s.
Dauer der Auswertung in min	35 ± 4.3 (6 - 8 Schichten)	20.1 ± 3.0 (7 - 9 Schichten)	12.3 ± 0.7 (1 Schicht)	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,01

Tabelle 2: Ergebnis der subjektiven Bewertung.

Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung; min = Minute; Bewertung: 1 = sehr gut; 2 = gut; 3 = befriedigend; 4 = schlecht; 5 = sehr schlecht;

p₁ = Signifikanz zwischen kurzer Achse und axialen Schichten, p₂ = Signifikanz zwischen kurzer Achse und Vierkammerblick, p₃ = Signifikanz zwischen axialen Schichten und Vierkammerblick.

3.1.2. Vorhofvolumetrie in den verschiedenen Schnitfführungen

Bei der Volumetrie der Vorhöfe zeigten sich bei den 3-D-Schnitfführungen signifikant kleinere Volumina bei Berechnung der Volumina aus den Kurzachsenschnitten im Vergleich zu der Berechnung aus den axialen Schichten. Das betraf das LA-EDV, das Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ sowie das endsystolische Volumen (p < 0,01). Die Standardabweichung war bei den aus den Kurzachsenschnitten ermittelten Volumina geringgradig höher (Siehe Tabelle 3).

	Axiale Schichten	Kurze Achse	Signifikanz
LA-EDV in ml/m ²	42,52 ± 7,5	34,89 ± 8,9	p< 0,01
LA-Vol-kick in ml/m ²	23,42 ± 3,9	20,28 ± 4,81	p< 0,01
LA-ESV in ml/m ²	17,6 ± 2,3	16,0 ± 3,0	p< 0,01
LA-gEF in %	57,89 ± 4,33	52,05 ± 11,13	p< 0,01

Tabelle 3: Vergleich der ermittelten Vorhofvolumina aus der transversalen Schnittführung und der kurzen Achse (Angabe als Mittelwerte ± Standardabweichung). In allen ausgewerteten Phasen (LA-EDV, LA-Vol-kick und LA-ESV) wies die sagittale Schnittführung signifikant kleinere Werte und eine geringgradig höhere Standardabweichung auf.

Die Planimetrie der Vorhöfe aus dem Vierkammerblick ergab folgende Ergebnisse (in cm²/m²): LA-EDA= 10,79 ± 1,4, LA-Area-kick= 6,51 ± 1,15 und LA-ESA= 4,99 ± 1,09. Da es sich um eine Fläche handelt, sind die Ergebnisse mit der Volumetrie nicht direkt vergleichbar. Insgesamt zeigte sich allerdings eine geringere Standardabweichung als bei den 3-D-Datensätzen.

3.1.3. Interobservervariabilität des LA-EDV

Zur Überprüfung der Validität der ermittelten Vorhofvolumina in den verschiedenen Schnittführungen wurde bei zehn der Probanden eine zweite Auswertung von einem unabhängigen Untersucher durchgeführt.

Die mit Hilfe des Bland-Altman-Plots analysierte Interobservervariabilität des LA-EDV zeigte, dass die transversalen Schichten die geringste Abweichung bei der Messwiederholung durch einen zweiten Beobachter aufwiesen (Interobservervariabilität = 4,8%); dicht gefolgt vom Vierkammerblick (Variabilität = 5,9%). Die kurze Achse zeigte dagegen deutlich größere Abweichungen (Variabilität = 8,4%) (Siehe Abbildungen 8a/b und 9).

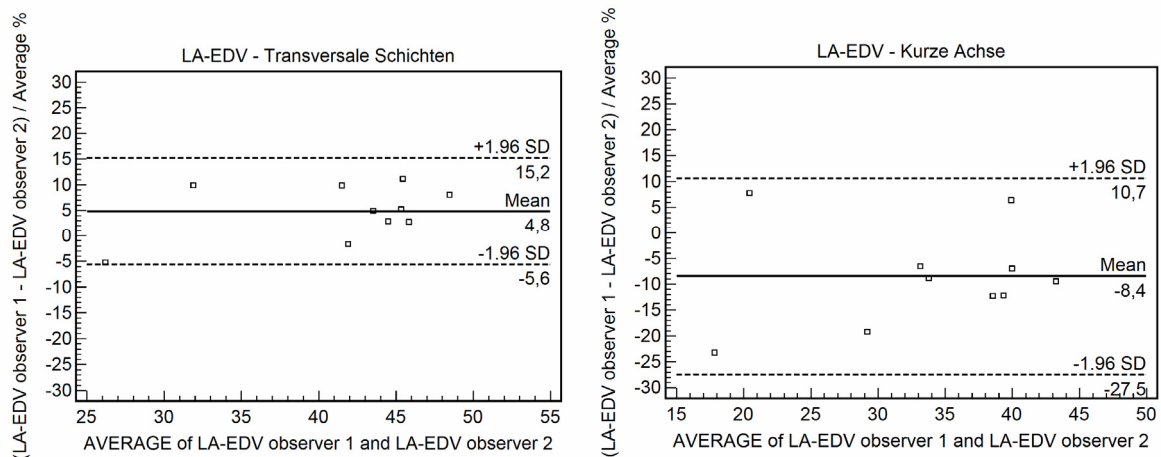


Abb. 8a und 8b: Bland-Altman-Plot.

Interobservervariabilität der LA-EDV-Messung der transversalen Schichten (Abb. 8a) und der kurzen Achse (Abb. 8b); angegeben als arithmetisches Mittel der Abweichungen der beiden Untersucher (= „Mean“): transversal: 4,8 % bzw. kurze Achse: 8,4 %; sowie obere und untere prozentuale „Grenzwerte“ (5,6 % und 15,2 % bzw. 10,7 und 27,5 %).

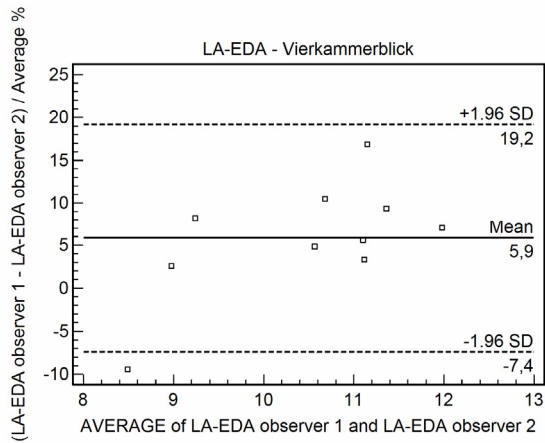


Abb. 9: Bland-Altman-Plot.

Interobservervariabilität der Planimetrie der LA-EDA im Vierkammerblick (= 5,9 %). „Mean“ zeigt die Abweichung der beiden Mittelwerte von Untersucher 1 und 2.

Insgesamt zeigte sich eine geringere Interobservervariabilität bei Bestimmung der linksatrialen Volumina aus den axialen Schichten als bei der Auswertung der Kurzachsenschnitte bzw. im Vierkammerblick.

Daher und aufgrund der besseren subjektiven Bewertung der Bildqualität der axialen Schichten (siehe oben) haben wir uns im Folgenden dazu entschieden, nur noch die transversalen Schichten für die Vorhofvolumetrie heranzuziehen.

3.2. Normalwerterhebung der Vorhoffunktionsparameter für die Beurteilung der Vorhof-/ Ventrikelinteraktion

Um unsere ermittelten Normwerte der Vorhoffunktionsparameter mit den in der Literatur beschriebenen Werten vergleichen zu können, wurden in dieser Arbeit die unterschiedlichen Definitionen der verschiedenen Autoren zur Bestimmung der Funktionsparameter des linken Vorhofs angewandt und tabellarisch gegenübergestellt.

Nach der Definition von Spencer et al. ergab sich ein LA-Reservoir-Volumen im Mittel von $25,6 \pm 5,3$ ml/m², ein LA-Conduit-Volumen von $18,9 \pm 4,3$ ml/m² sowie ein LA-Pump-Volumen mit einem Mittelwert von $6,7 \pm 3,3$ ml/m².

Bezogen auf das linksventrikuläre Schlagvolumen bedeutete dies eine LA-Reservoir-Funktion von $0,52 \pm 0,18$ (= 52 %), eine LA-Conduit-Funktion von $0,39 \pm 0,09$ (= 39 %) und eine LA-Pump-Funktion mit einem Mittelwert von $0,13 \pm 0,059$ (= 13 %).

Nach der Definition von Järvinen et al. ergaben sich folgende Mittelwerte: ein LA-Reservoir-Volumen von $18,88 \pm 4,3$ ml/m² mit einer LA-Reservoir-Funktion von 0,38 (= 38 %) und ein LA-Conduit-Volumen von $23,55 \pm 6,75$ ml/m² sowie eine LA-Conduit-Funktion von 0,47 (= 47 %). Das LA-Pump-Volumen bzw. die LA-Pump-Funktion zeigte auf Grund der identischen Definitionen (siehe oben) keinen Unterschied zu den ermittelten Werten nach Spencer et al.

Die Kombination der Definitionen aus Spencer et al. und Järvinen et al., entsprechend der Beschreibung nach Mohiaddin et al., ergab ein LA-Conduit-Volumen mit einem Mittelwert von $42,43 \pm 6,37$ ml/m² und eine LA-Conduit-Funktion im Mittel von $0,87 \pm 0,59$ (Tabelle 4).

	nach der Def. von Spencer et al. [64]	nach der Def. von Järvinen et al. [54]	nach der Def. von Mohiaddin et al. [57]
LA-Reservoir-Volumen in ml/m ²	25,55 ± 5,32	18,88 ± 4,3	-
LA-Conduit-Volumen in ml/m ²	18,88 ± 4,3	23,55 ± 6,75	42,43 ± 6,37
LA-Pump-Volumen in ml/m ²	6,67 ± 3,25	6,67 ± 3,25	-
LA-Reservoir-Funktion	0,52 ± 0,18 (= 52 %)	0,38 (= 38 %)	-
LA-Conduit-Funktion	0,39 ± 0,09 (= 39 %)	0,47 ± 0,1 (= 47 %)	0,87 ± 0,59 (= 87 %)
LA-Pump-Funktion	0,13 ± 0,059 (= 13 %)	0,13 ± 0,059 (= 13 %)	-

Tabelle 4: Normalwerterhebung der verschiedenen Funktionsparameter des linken Vorhofs (Mittelwerte ± Standardabweichung) entsprechend der in der Literatur beschriebenen Definitionen von Spencer, Järvinen und Mohiaddin.

3.3. Vergleich der Vorhofvolumetrie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit den Messwerten von Järvinen (Vorhofvolumetrie bei Erwachsenen)

In der Literatur wurden bisher wenige Normwerte des linken Vorhofs veröffentlicht, allerdings bisher auch nur für Erwachsene. Deshalb wurde in dieser Studie ein Kollektiv von Kindern und jungen Erwachsenen gewählt, da, wie bereits in verschiedenen Studien beschrieben wurde, eine altersabhängige Vorhofgrößen- und -funktionsänderung besteht [60].

Zum Vergleich bietet sich die Arbeit von Järvinen et al. an, da hier die Normwerte ebenfalls aus der langen Achse ermittelt und darüber hinaus alle Werte auf die Körperoberfläche bezogen wurden, was bei einem Vergleich mit einem Kollektiv von Kindern und Jugendlichen sehr wichtig ist.

Beim Vergleich unserer ermittelten Normwerte mit Messergebnissen von Järvinen et al. zeigten sich bei der Ventrikelvolumetrie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des LV-EDV und des LV-SV. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war in unserem Kollektiv dagegen signifikant vermindert. Beim Vergleich der Vorhöfe waren das LA-EDV und das LA-ESV bei unseren Ergebnissen signifikant kleiner ($p < 0,01$). In gleicher Weise verhielten sich auch das Reservoir- und das Pump-Volumen bzw. auch die Pump-Funktion des linken Vorhofs. Die LA-Reservoir-Funktion unterschied sich nicht signifikant. Das LA-Conduit-Volumen bzw. die LA-Conduit-Funktion waren dagegen bei unseren Probanden signifikant erhöht (Siehe Tabelle 5). Beim Quotienten aus LA-EDV und LV-EDV sowie beim "LAVC" (= LA-gSV) ergaben sich bei uns ebenfalls kleinere Werte, die sich jedoch von Järvinens Ergebnissen nicht signifikant unterschieden.

Die Ergebnisse zeigen daher, dass Kinder und junge Erwachsene kleinere linke Vorhöfe im Vergleich zu Järvinens Erwachsenen-Kollektiv haben. Des Weiteren stellte sich heraus, dass sie eine ähnliche Reservoir-Funktion, aber signifikant höhere Conduit-Funktionen und signifikant niedrigere Pump-Funktionen des linken Vorhofs aufweisen.

	Eigene Messwerte (Kinder und junge Erwachsene) Axiale Schichten	Järvinen et al. (Erwachsene) Lange Achse	Signifikanz
Alter in Jahren	18 ± 7.0	40 (24 – 47)	p< 0,01
LV-EDV in ml/m ²	75,31 ± 11,47	75 ± 11	n.s.
LV-ESV in ml/m ²	26,13 ± 5,81	-	-
LV-SV in ml/m ²	49,1 ± 7,1	51 ± 9	n.s.
LV-EF in %	65,4 ± 4,15	68 ± 5	p< 0,05
LA-EDV in ml/m ²	44,16 ± 8,91	52 ± 9	p< 0,01
LA-ESV in ml/m ²	18,61 ± 4,43	24 ± 5	p< 0,01
LA-EDV / LV-EDV	0,59*	0,69*	n.s.
LAVC= LA-gSV in ml/m ²	25,55 ± 5,32	27 ± 5	n.s.
LA-gEF in %	57,89 ± 4,33	51,92*	p< 0,01
LA-Reservoir-Volumen in ml/m ²	18,88 ± 4,3	21 ± 4	p< 0,05
LA-Conduit-Volumen in ml/m ²	23,55 ± 6,75	21 ± 7	p< 0,01
LA-Pump-Volumen in ml/m ²	6,67 ± 3,25	10 ± 4	p< 0,01
LA-Reservoir-Funktion in %	38	41*	n.s.
LA-Conduit-Funktion in %	47	41*	p< 0,05
LA-Pump-Funktion in %	13	19,6*	p< 0,01

Tabelle 5: Vergleich unserer Messwerte mit denen von Järvinen et al. Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Der p-Wert gibt die Signifikanz an. Werte aus Järvinen et al.: „Assessment of left atrial volumes and phasic function using cine magnetic resonance imaging in normal subjects” [54].

*= aus den angegebenen Mittelwerten berechnete Parameter

3.4. Vergleich der Volumetrie des linken Ventrikels zwischen Probanden und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

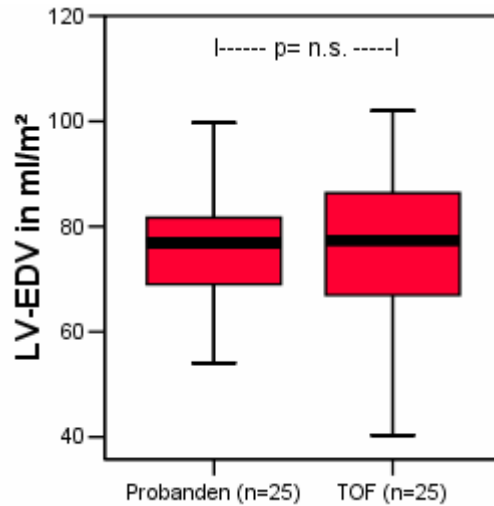


Abb. 10: Boxplotdiagramm.

Vergleich des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LV-EDV) zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen kein signifikant verändertes LV-EDV.

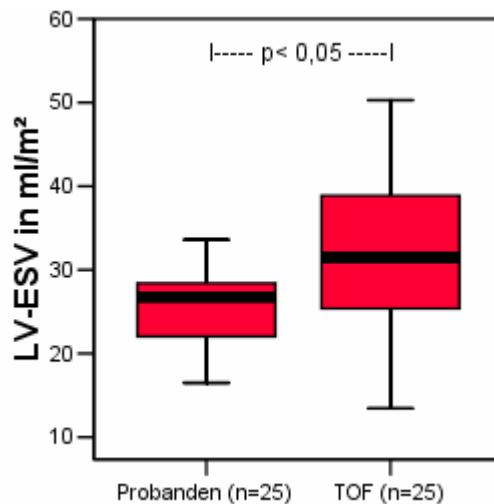


Abb. 11: Boxplotdiagramm.

Vergleich des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LV-ESV) zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen ein signifikant erhöhtes LV-ESV ($p < 0,05$).

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie zeigte mit einem Mittelwert von $78,08 \pm 17,28$ ml/m² keinen signifikanten Unterschied zu den Probanden ($75,31 \pm 11,47$ ml/m²). Bezüglich des endsystolischen Volumens zeigte sich jedoch zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (Probanden vs. TOF-Patienten: $26,13 \pm 5,81$ vs. $32,57 \pm 12,29$ ml/m²; $p < 0,05$). Auch das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels waren bei den TOF-Patienten signifikant kleiner (Siehe Tabelle 6: LV-SV in ml/m²: $49,1 \pm 7,1$ vs. $45,51 \pm 7,8$; $p < 0,05$ / LV-EF in %: $65,4 \pm 4,15$ vs. $58,51 \pm 7,73$; $p < 0,01$).

	Probanden (n= 25)	TOF (n= 25)	Signifikanz
LV-EDV in ml/m ²	$75,31 \pm 11,47$	$78,08 \pm 17,28$	n.s.
LV-ESV in ml/m ²	$26,13 \pm 5,81$	$32,57 \pm 12,29$	$p < 0,05$
LV-SV in ml/m ²	$49,1 \pm 7,1$	$45,51 \pm 7,8$	$p < 0,05$
LV-EF in %	$65,4 \pm 4,15$	$58,51 \pm 7,73$	$p < 0,01$

Tabelle 6: Volumetrie des linken Ventrikels. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung. Der p-Wert gibt die Signifikanz an.

3.5. Vergleich der Vorhofvolumetrie im Untersuchungskollektiv

Aufgrund der validierten Ergebnisse für die axiale Schnittführung mit der niedrigsten Standardabweichung und Interobservervariabilität, dem geringsten Zeitaufwand und der besten Bildqualität sind folgende Ergebnisse nur für die axialen Schichten angegeben.

3.5.1. Vergleich der linken Vorhöfe

	Probanden (n= 25)	TOF (n=25)	Signifikanz
LA-EDV in ml/m ²	44,16 ± 8,91	31,07 ± 9,54	p< 0,01
LA-ESV in ml/m ²	18,61 ± 4,43	16,19 ± 6,47	n.s.
LA-Vol-kick in ml/m ²	25,35 ± 7,06	19,65 ± 6,66	p< 0,05
LA-pSV in ml/m ²	18,88 ± 4,3	11,43 ± 4,72	p< 0,01
LA-aSV in ml/m ²	6,67 ± 3,25	3,45 ± 1,83	p< 0,01
LA-gSV in ml/m ²	25,55 ± 5,32	14,88 ± 5,42	p< 0,01
LA-pEF in %	43,09 ± 7,57	36,11 ± 9,11	p< 0,05
LA-aEF in %	25,35 ± 7,74	17,88 ± 8,92	p< 0,05
LA-gEF in %	57,89 ± 4,33	47,43 ± 10,32	p< 0,01

Tabelle 7: Vergleich der aus der Volumetrie des linken Vorhofs und den anschließenden Berechnungen gewonnenen Daten zwischen Probanden und TOF-Patienten (angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung). Bis auf das endsystolische Volumen ergaben sich bei allen Werten signifikante Unterschiede.

Die in der Tabelle 7 dargestellten Werte wurden aus der 3-D-Volumetrie des Vorhofs erhoben bzw. aus diesen Daten berechnet. Es zeigten sich bei allen Parametern signifikant kleinere Werte bei den TOF-Patienten im Vergleich zu den Normwerten. Lediglich das linksatriale endsystolische Volumen wies bei den Patienten und dem Vergleichskollektiv keinen signifikanten Unterschied auf.

3.5.2. Vergleich der rechten Vorhöfe

	Probanden (n= 25)	TOF (n= 25)	Signifikanz
RA-EDV in ml/m ²	60,23 ± 14,94	50,46 ± 13,77	p< 0,05
RA-ESV in ml/m ²	23,09 ± 7,02	33,58 ± 8,59	p< 0,01
RA-Vol-kick in ml/m ²	32,25 ± 9,45	40,45 ± 10,26	p< 0,05
RA-pSV in ml/m ²	27,98 ± 13,17	10,81 ± 6,23	p< 0,01
RA-aSV in ml/m ²	9,17 ± 4,44	6,87 ± 4,51	n.s.
RA-gSV in ml/m ²	37,15 ± 13,04	18,11 ± 8,58	p< 0,01
RA-pEF in %	44,81 ± 13,45	19,97 ± 7,98	p< 0,01
RA-aEF in %	28,06 ± 9,92	16,27 ± 8,72	p< 0,01
RA-gEF in %	55,49 ± 8,02	33,14 ± 8,26	p< 0,01

Tabelle 8: Vergleich der rechtsatrialen Volumina und der daraus berechneten Werte zwischen Probanden und Patienten (Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung). Das aktive Schlagvolumen zeigte keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse.

In der Tabelle 8 wurden die Ergebnisse des rechten Vorhofs analog zu den linksatrialen Daten im Untersuchungskollektiv verglichen. Das endsystolische Volumen und das Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ wiesen bei den TOF-Patienten signifikant größere Werte auf. Die Ejektionsfraktionen (passiv, aktiv und gesamt) sowie das passive und das Gesamt-Schlagvolumen des rechten Vorhofs waren dagegen signifikant kleiner, ebenso das rechtsatriale enddiastolische Volumen. Kein signifikanter Unterschied trat beim aktiven Schlagvolumen auf.

3.6. Vergleich der "Ventrikelverkürzung" zwischen Probanden und TOF-Patienten

Sowohl das RA-EDV als auch das LA-EDV wiesen im Patientenkollektiv signifikant erniedrigte Werte auf. Da die Füllung der Vorhöfe maßgeblich von der Bewegung der AV-Klappenebene in der Systole abhängt, sollten diesbezügliche Unterschiede zwischen Probanden und TOF-Patienten näher untersucht werden. Der maximale Abstand zwischen AV-Klappenebene und Herzspitze betrug bei den Probanden $92,44 \pm 4,65$ mm und bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie $92,46 \pm 10,86$ mm ($p = \text{n.s.}$). Auch der minimale Abstand wies im Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf (Probanden $80,14 \pm 4,6$ vs. TOF-Patienten $86,2 \pm 10,3$). Die Differenz zwischen den beiden Werten, also die linksventrikuläre Verkürzung, war bei den Patienten mit $6,2 \pm 1,46$ mm jedoch signifikant kleiner als die der Probanden ($12,3 \pm 1,6$ mm; $p < 0,01$). Die prozentuale LV-Verkürzungsfraction wies bei den TOF-Patienten ebenfalls signifikant kleinere Werte auf ($6,7 \pm 1,46$ % vs. $13,3 \pm 1,7$ %; $p < 0,01$; Siehe Abb. 12).

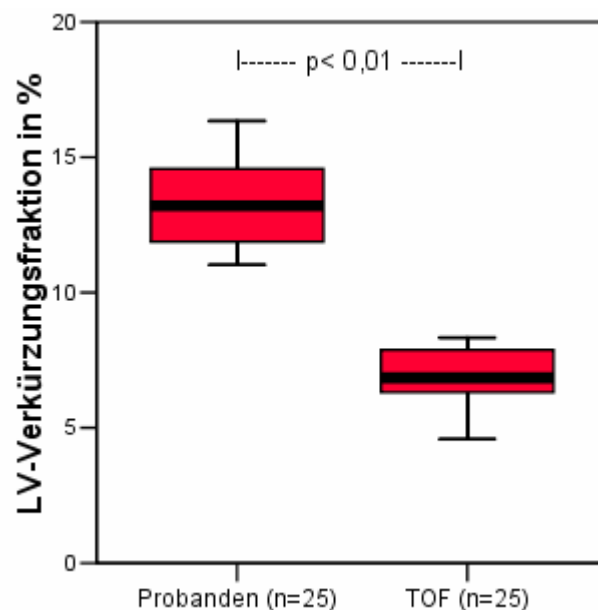


Abb. 12: Boxplotdiagramm.

Vergleich der prozentualen linksventrikulären Verkürzungsfraction zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen eine signifikant verminderte LV-Verkürzungsfraction ($p < 0,01$).

Bei der direkten Korrelation zwischen der Verkürzung des linken Ventrikels und dem LA-EDV zeigte sich sowohl bei den Probanden als auch bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie nur eine geringe positive Korrelation (bei den TOF-Patienten mit einem r von 0,4; p -Wert nicht signifikant), so dass die geringere Verkürzung des LV sicher nur ein Faktor für die verminderten atrialen Volumina bei Patienten nach korrigierter TOF darstellt.

3.7. Vergleich der Vorhoffunktionsparameter von Probanden und TOF-Patienten

Für den Vergleich der Funktionsparameter wurden die Reservoir- und die Pump-Funktion nach Spencer et al. bestimmt. Bei der Conduit-Funktion wurde die Kombination aus Järvinen und Spencer et al. verwendet.

Es zeigte sich eine signifikant kleinere LA-Pump-Funktion der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ($= 0,08 \pm 0,06 / = 8\%$) im Vergleich zum Normalkollektiv ($= 0,13 \pm 0,059 / = 13\%$; $p < 0,05$). Auch die LA-Reservoir-Funktion der TOF-Patienten war mit $0,33 \pm 0,15$ bzw. 33% signifikant kleiner als bei den Probanden (LA-Reservoir-Funktion von $0,52 \pm 0,18 / 52\%$; $p < 0,01$). Bei der Conduit-Funktion des linken Vorhofs wiesen die Patienten mit einem Mittelwert von $0,92 \pm 0,06$ ($= 92\%$) signifikant größere Werte im Vergleich zu den herzgesunden Probanden auf ($0,87 \pm 0,59 / 87\%$; $p < 0,05$).

3.7.1. LA-Pump-Funktion

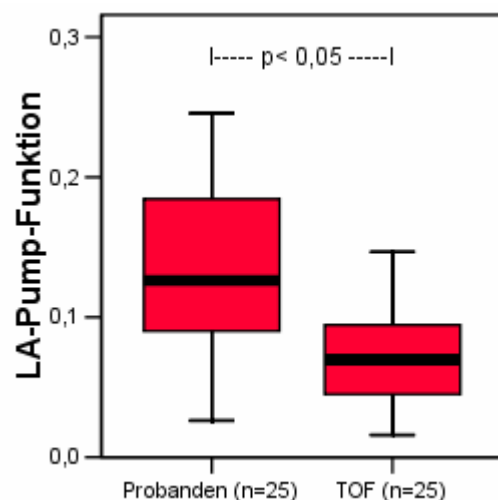


Abb. 13: Boxplotdiagramm.

Vergleich der Pump-Funktion des linken Vorhofs (LA-Pump-Funktion) zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen eine signifikant verminderte LA-Pump-Funktion ($p < 0,05$).

3.7.2. LA-Reservoir-Funktion

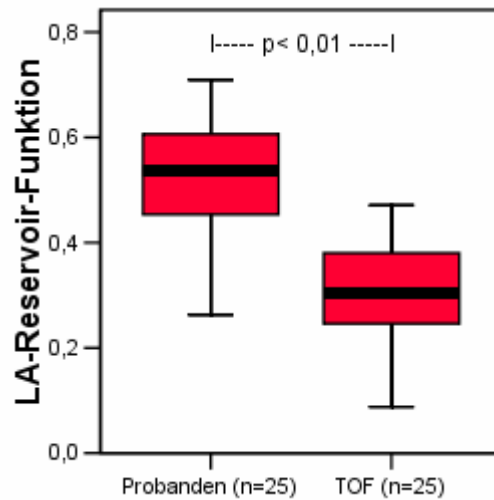


Abb. 14: Boxplotdiagramm:

Vergleich der Reservoir-Funktion des linken Vorhofs (LA-Reservoir-Funktion) zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen eine signifikant verminderte LA-Reservoir-Funktion ($p < 0,01$).

3.7.3. LA-Conduit-Funktion

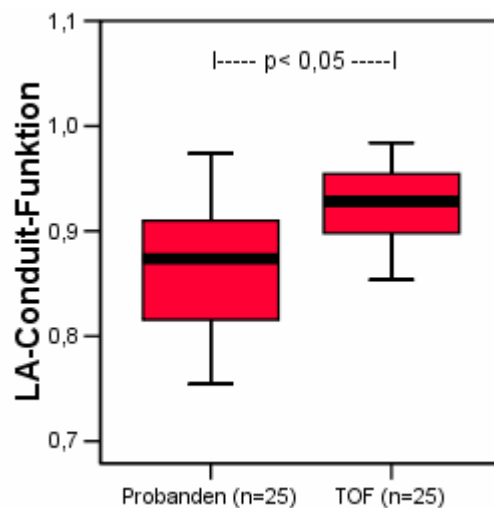


Abb. 15: Boxplotdiagramm.

Vergleich der Conduit-Funktion des linken Vorhofs (LA-Conduit-Funktion) zwischen Probanden und Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; die TOF-Patienten zeigen eine signifikant erhöhte LA-Conduit-Funktion ($p < 0,05$).

3.8. Pulmonalinsuffizienz bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

Die Patienten wiesen im Mittel eine Regurgitationsfraktion (= Pulmonalinsuffizienz, PI) von $34,81\% \pm 19,12\%$ bei einer Spanne von 4 bis 75 % auf. Eingeteilt wurde die PI dabei in drei verschiedene in der Echokardiographie definierte Grade. In Anlehnung an Rebergen et al. erfolgte eine Graduierung der PI. Dabei entsprach eine im MRT gemessene Insuffizienz von 1-19 % einer echokardiographischen PI Grad I. 20 bis 39% gemessene PI bedeuteten Grad II und eine Insuffizienz von über 40 % Grad III [66]. Allerdings kann es bei den Flussmessungen mittels der MRT nach Literaturangaben zu einem Messfehler von bis zu zehn Prozent kommen, sodass im hier untersuchten Kollektiv eine Regurgitationsfraktion bis zu 10 % als klinisch weitgehend vernachlässigbar und als „physiologische PI“ gewertet wurde.

Zwei der Patienten hatten demzufolge eine „physiologische PI“, fünf eine PI ersten Grades, acht wiesen eine Insuffizienz Grad II auf und die restlichen zehn Patienten hatten eine drittgradige Pulmonalinsuffizienz (Siehe Abb. 16).

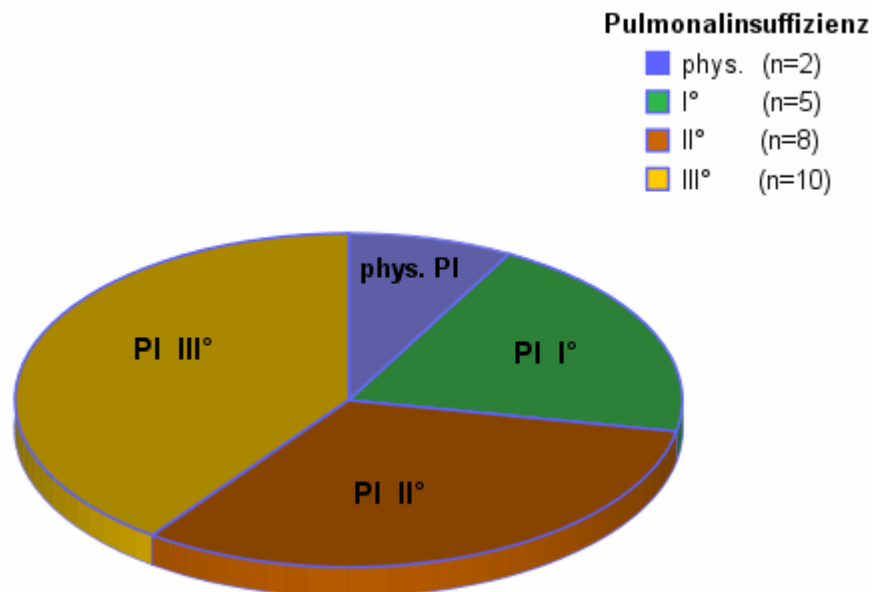


Abb. 16: Kreisdiagramm.

Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Pulmonalinsuffizienz-Grade „physiologisch“, I°, II° und III° unter den untersuchten Patienten mit Fallot'scher Tetralogie.

3.9. Interaktion zwischen der rechten und linken Herzhälfte bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

Da das Herz als funktionelle Einheit betrachtet werden muss und in der Literatur bereits Interaktionen auf ventrikulärer Ebene beschrieben wurden [36], wurden im Folgenden für die Beurteilung der Vorhof- und Ventrikelfunktion der TOF-Patienten Einzelkorrelationen zwischen der rechten und linken Herzhälfte hergestellt.

3.9.1. Einzelkorrelation: RV-EF vs. LV-EF

$r = 0,457$ $p < 0,05$ $n = 25$

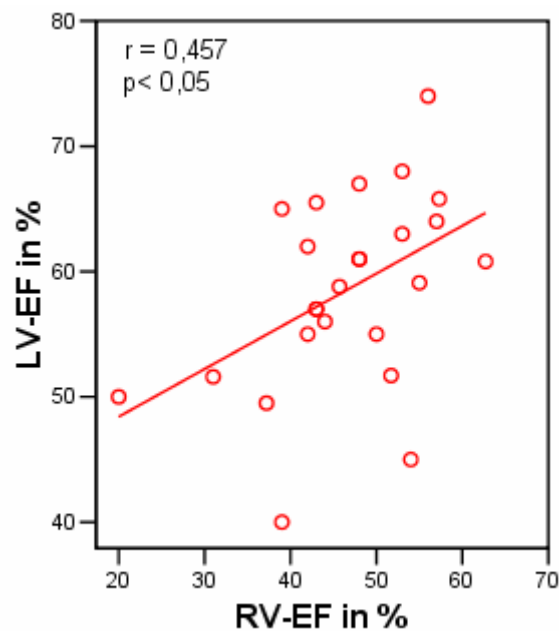


Abb. 17: Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF) ($r = 0,457$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,38x + 41,2$.

Der Mittelwert der RV-EF betrug $46,5 \% \pm 9,27$ (Spanne von 20 – 62,7 %). Die RV-EF der Patienten war damit ebenso wie die LV-EF (siehe Punkt 3.4.) signifikant kleiner als die des Vergleichscollectivs (RV-EF 58,72 %; $p < 0,01$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der RV-EF und der LV-EF.

3.9.2. Einzelkorrelation: RV-EDV vs. LV-EF

$r = -0,55$ $p < 0,05$ $n = 25$

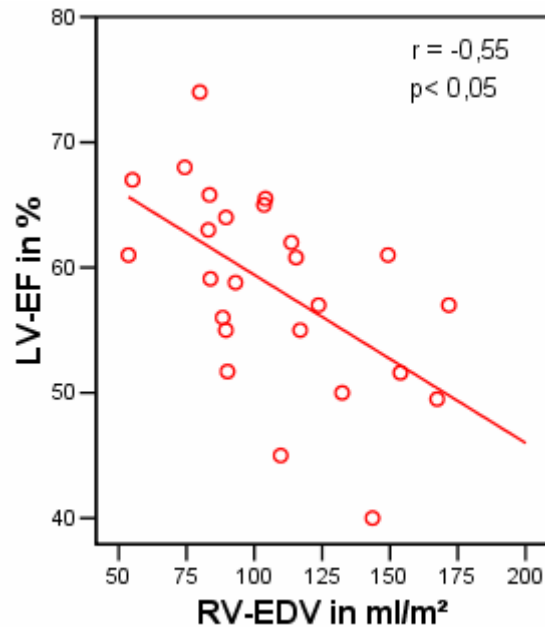


Abb. 18: Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) vom rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen (RV-EDV) ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = -0,13x + 72,35$.

Diese inverse Korrelation zeigt, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion umso schlechtere Werte zeigte, desto größer das RV-EDV war. Die linksventrikuläre Funktion wird somit unter anderem von der Größe des rechten Ventrikels negativ beeinflusst.

3.9.3. Einzelkorrelation: RA-gEF vs. LA-gEF

$r = 0,55$ $p < 0,05$ $n = 25$

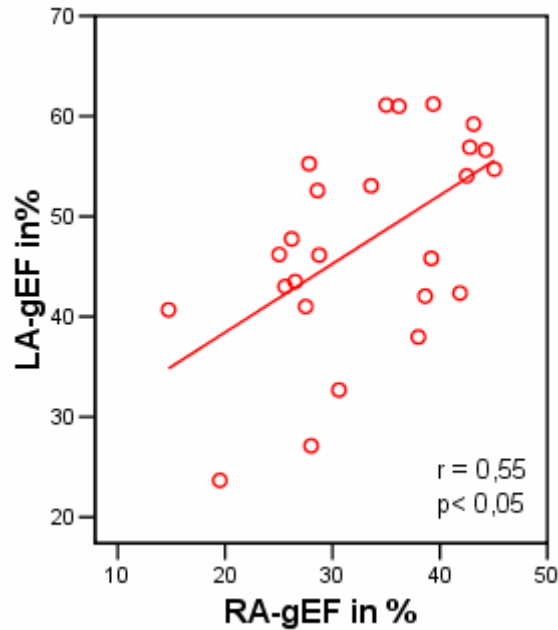


Abb. 19: Abhängigkeit der Gesamt-Ejektionsfraktion des linken Vorhofs (LA-gEF) von der Gesamt-Ejektionsfraktion des rechten Vorhofs (RA-gEF) ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,69x + 25$.

Nach der deutlichen Korrelation zwischen rechtsventrikulärer und linksventrikulärer Funktion als Zeichen einer interventrikulären Interaktion zeigt sich, dass bei den TOF-Patienten auch eine deutliche interatriale Interaktion besteht. Umso besser die globale rechtsatriale Funktion bei den Patienten war, desto besser war auch die globale linksatriale Funktion.

3.9.4. Einzelkorrelation: RA-EDV vs. LA-EDV

$r = 0,574$ $p < 0,01$ $n = 25$

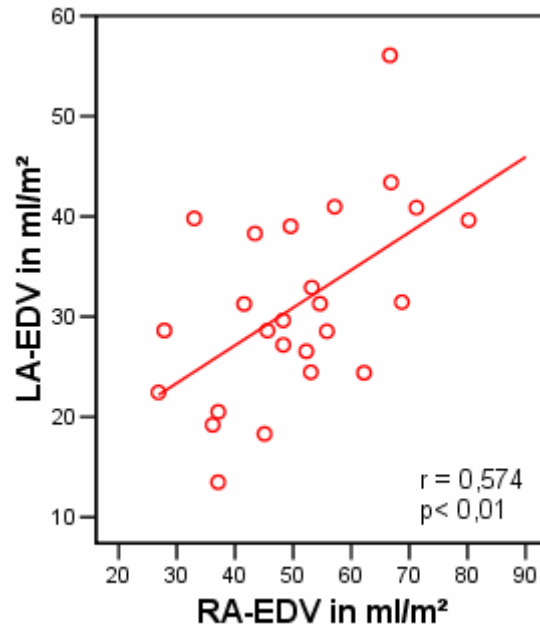


Abb. 20: Korrelation zwischen dem linksatrialen enddiastolischen Volumen (LA-EDV) und dem rechtsatrialen enddiastolischen Volumen (RA-EDV) ($r = 0,574$; $p < 0,01$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,4x + 11,7$.

Die interatriale Interaktion scheint vor allem durch die Parameter RA- bzw. LA-EDV und die RA-gEF bzw. LA-gEF getragen zu werden, da diese Parameter die höchsten positiven Korrelationen aufwiesen. Der Mittelwert des RA-EDV ($50,46 \pm 13,77$) mit einer Spanne von 20,64 bis 80,19 ml/m² war im Vergleich zu den Normwerten signifikant kleiner ($p < 0,05$). Ebenso wiesen die Parameter des linken Vorhofs signifikant kleinere Werte auf (siehe Tabelle 7). Insgesamt zeigte sich eine positive Korrelation zwischen LA-EDV und RA-EDV bei den TOF-Patienten.

3.9.5. Einzelkorrelation: LV-EF vs. LA-EDV

$r = -0,36$ $p = \text{n.s.} (= 0,077)$ $n = 25$

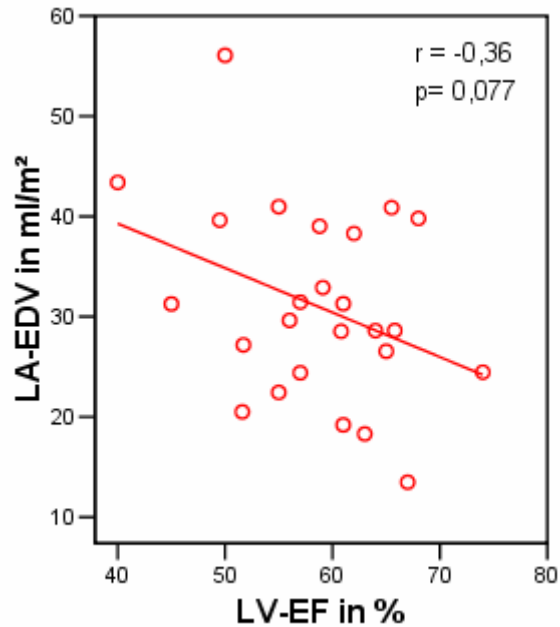


Abb. 21: Abhängigkeit des linksatrialen enddiastolischen Volumens (LA-EDV) von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) ($r = -0,36$; $p = \text{n.s.} = 0,077$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = -0,43x + 55,7$.

Die in der Abbildung 21 dargestellte Abhängigkeit zeigt tendenziell, dass eine schlechter werdende linksventrikuläre EF mit einer Volumenzunahme des linken Vorhofs einhergeht.

3.9.6. Einzelkorrelation: Abhängigkeit des LA-EDV von der PI im Gesamtkollektiv

$r = 0,501$ $p < 0,05$ $n = 50$

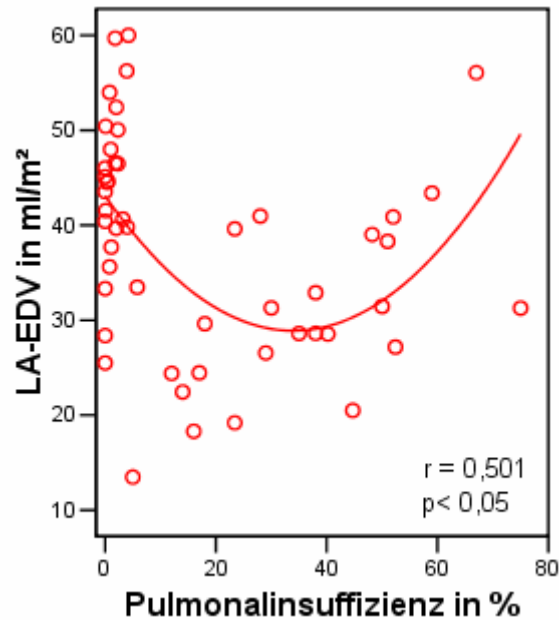


Abb. 22: Abhängigkeit des linksatrialen enddiastolischen Volumens (LA-EDV) von der Pulmonalinsuffizienz ($r = 0,501$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,02 x^2 - 1,07 x + 42,7$.

Die Abbildung 22 zeigt den Zusammenhang zwischen der Pulmonalinsuffizienz und dem linksatrialen enddiastolischen Volumen. Zunächst scheint eine Vergrößerung der PI eine Abnahme des LA-EDV zu bedingen. Ab einem bestimmten Punkt (hier ungefähr bei einer PI von 40 %) nimmt das LA-EDV mit weiter steigender PI wieder zu.

3.9.7. Einzelkorrelation: RV-SV vs. LA-gEF

$r = 0,59$ $p < 0,05$ $n = 25$

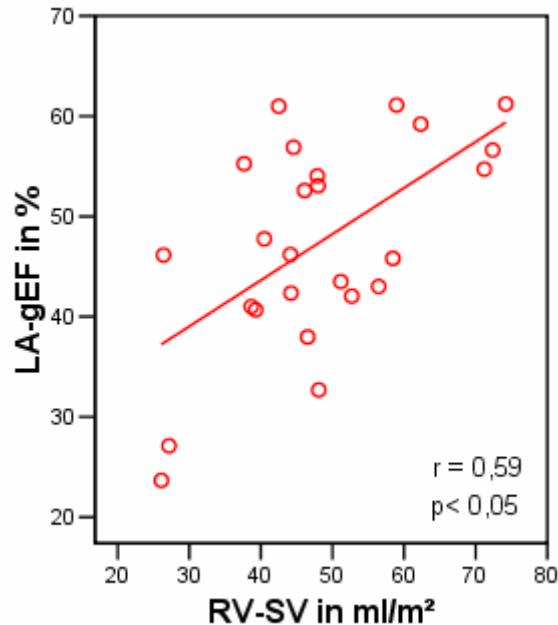


Abb. 23: Abhängigkeit der Gesamt-Ejektionsfraktion des linken Vorhofs (LA-gEF) vom rechtsventrikulären Schlagvolumen (RV-SV) ($r = 0,59$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,47x + 25$.

Die Abbildung 23 zeigt die Abhängigkeit der Vorhoffunktion, hier durch die Gesamt-EF des linken Vorhofs dargestellt, vom rechtsventrikulären Schlagvolumen. Hohe Schlagvolumina des rechten Ventrikels scheinen dabei die linksatriale Funktion positiv zu beeinflussen.

3.9.8. Einzelkorrelationen: PI vs. LV-EF

links: $r = -0,55$ $p < 0,05$ $n = 25$

rechts: $r = -0,502$ $p < 0,05$ $n = 25$

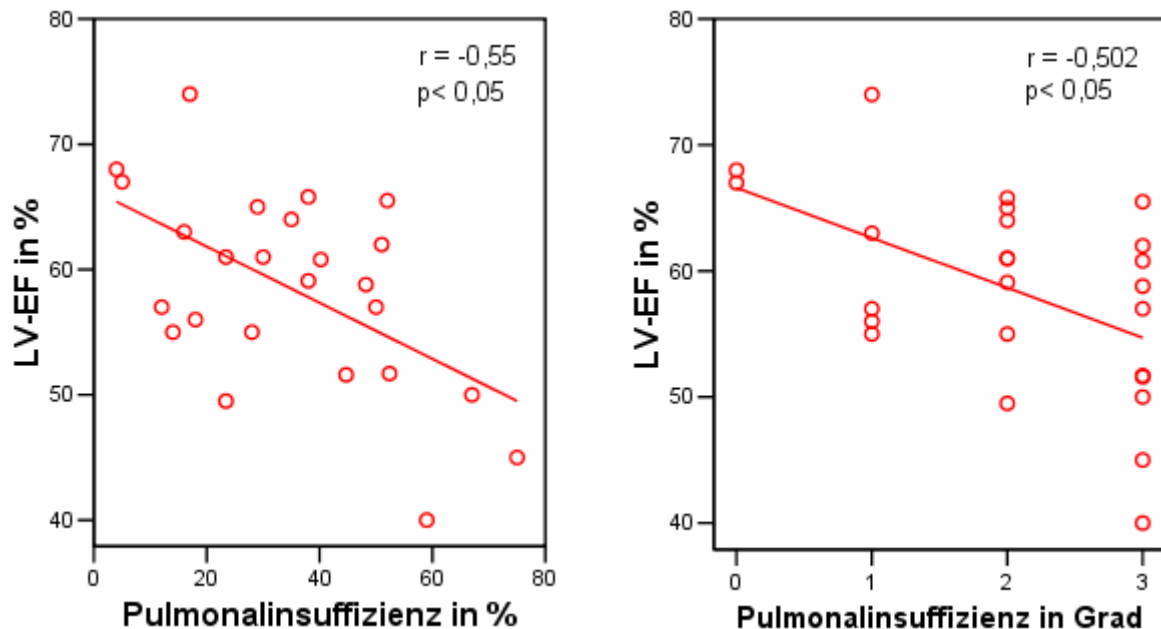


Abb. 24.: Links: Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von der Pulmonalinsuffizienz in Prozent ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = -0,23x + 66,40$; Rechts: Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von der Pulmonalinsuffizienz in Grad ($r = -0,502$; $p < 0,05$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = -4,52x + 67,55$.
Grad der Pulmonalinsuffizienz: 0= physiologische PI: klinisch nicht relevante Pulmonalinsuffizienz mit einer Regurgitationsfraktion $< 10\%$, I°: Regurgitationsfraktion $10 - 19,9\%$, II°: Regurgitationsfraktion $20 - 39,99\%$, III°: Regurgitationsfraktion $> 40\%$.

Die Pulmonalinsuffizienz bei den TOF-Patienten führt nicht nur zu einer Vergrößerung des rechten Ventrikels und einer verminderten rechtsventrikulären Funktion, sondern beeinflusst auch die linksventrikuläre Funktion, was sich in einer negativen Korrelation mit der LV-EF widerspiegelt.

3.9.9. Einzelkorrelation: LA-Vol-kick vs. LA-Pump-Funktion bei den Probanden

$r = 0,732$ $p < 0,01$ $n = 25$

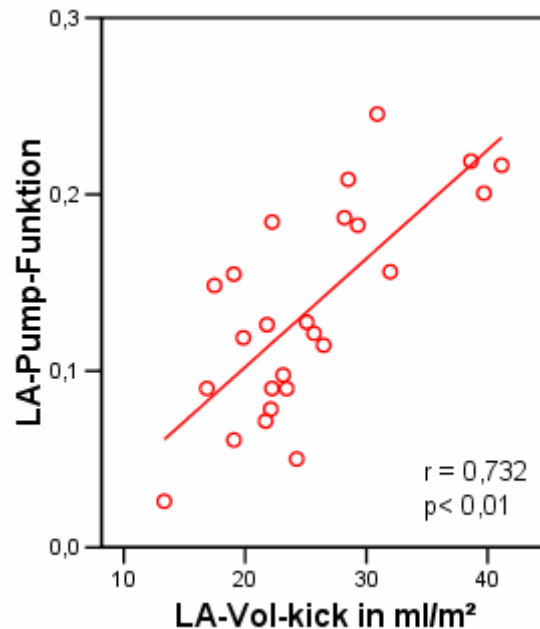


Abb. 25: Abhängigkeit der Pump-Funktion des linken Vorhofs (LA-Pump-Funktion) von dem Volumen bei Beginn des „atrial kicks“ (LA-Vol-kick) bei den herzgesunden Probanden ($r = 0,732$; $p < 0,01$). Die Gleichung der Korrelationsgeraden lautet: $y = 0,01 x - 0,02$.

Der in Abbildung 25 dargestellte Zusammenhang im herzgesunden Kollektiv zeigt deutlich, dass die Pump-Funktion des linken Vorhofs von dessen Füllung bzw. Volumen bei Beginn des „atrial kicks“, also von dessen „Vorlast“, abhängig zu sein scheint.

Bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie zeigte sich dagegen keine deutliche Korrelation der beiden Größen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,311$ und einem p-Wert von 0,139.

4. Diskussion

4.1. Bewertung der Vorhofvolumetrie

Bisher wurde die Vorhofvolumetrie entweder aus der langen Achse oder mittels Kurzachsenschnitten durchgeführt [54, 59]. Die Analyse aus den Kurzachsenschnitten, die in der Regel auch für die Ventrikelvolumetrie eingesetzt wird, wurde bisher jedoch in der veröffentlichten Literatur am häufigsten verwendet. Wir haben erstmals eine systematische Analyse verschiedener Schichtführungen angewandt und diese sowohl nach subjektiven als auch nach objektiven Kriterien miteinander verglichen.

Die kurze Achse wies in dieser Studie bei der Auswertung der Vorhofvolumina deutliche Nachteile gegenüber den anderen beiden Schnittführungen auf. In der Benotung zeigte sich, dass besonders die Festlegung der atrioventrikulären Grenze, „markiert“ durch die Mitralklappe, in der kurzen Achse wesentlich schlechter möglich war. In den transversalen Schichten und im 4-KB kann die Atrioventrikularklappe optimal eingesehen werden und somit die Mitralklappenebene als Grenze des „Vorhof-Ventrikelübergangs“ auch beim sich bewegenden Herzen und damit bei Verlagerung der Klappenebene gut festgelegt werden. In der kurzen Achse blickt man dagegen von der Herzspitze auf die Klappe bzw. den Ventrikel-Vorhof-Übergang. Die Abgrenzung der Klappenebene fällt aus dieser Perspektive sehr schwer unter anderem aufgrund der verwendeten relativ großen Schichtdicke von 8 mm. Zusätzlich wird die Abgrenzbarkeit durch die kontraktionsbedingte Verlagerung der Klappenebene erschwert (= „in-plane motion“). Alfakih et al. kamen in einer Studie über die Ventrikelvolumetrie zu ähnlichen Überlegungen. Beim Vergleich der kurzen Achse gegenüber der transversalen Schichtführung sahen sie bei den sagittalen Schichten ebenfalls den größten Nachteil in der Beurteilbarkeit des Ventrikel-Vorhofübergangs als basale Grenze des Ventrikels bzw. Vorhofs bei der Ventrikelvolumetrie [67].

Darüber hinaus gab es in den Kurzachsenschichten Probleme bei der Abgrenzbarkeit der einmündenden Pulmonalvenen vom Vorhofvolumen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei den transversalen Schichten die Pulmonalvenen im Längsdurchmesser angeschnitten wurden und in der kurzen Achse eher schräg bzw. im Querschnitt.

Somit ist der Verlauf der Pulmonalvenen und deren Mündung in den kontraktiven Vorhof in den axialen Schichten besser erkennbar und demzufolge auch vom Vorhofvolumen präziser abgrenzbar. Auch der zeitliche Vorteil der Volumetrie aus den transversalen Schichten gegenüber der Volumetrie aus der kurzen Achse lässt sich auf die bereits erwähnten Kriterien zurückführen. Durch Schwierigkeiten bei der Abgrenzbarkeit der Pulmonalvenen bzw. der Festlegung der Klappenebene, und damit verbunden das kompliziertere „Auffinden“ des enddiastolischen bzw. endsystolischen Vorhofvolumens in den 25 Phasen des Herzzyklus' (da das Öffnen und Schließen der Klappen in der kurzen Achse nicht genau eingesehen werden kann), dauerte die Volumetrie aus der parasagittalen Schichtführung im Mittel länger als bei den axialen Schichten.

Neben der qualitativen Beurteilung wurden darüber hinaus quantitative Kriterien zur Validitätsprüfung der Vorhofvolumetrie und -planimetrie in den verschiedenen Schnittebenen herangezogen.

Beim Vergleich der Volumetrie zeigte sich, dass die aus der kurzen Achse ermittelten Volumina signifikant kleinere Werte als die aus der axialen Schnittführung aufwiesen. Das könnte zum einen daran liegen, dass das Vorhofvolumen in den Kurzachsen-schnitten am Übergang zu den Pulmonalvenen auf Grund der schlechteren Abgrenzbarkeit zu knapp festgelegt wurde. Außerdem war die Klappenebene nicht gut abzugrenzen, sodass der Vorhof möglicherweise nicht an seiner Basis erfasst wurde. Die daraus resultierende Unterschätzung des Vorhofvolumens wirkt sich in der kurzen Achse deutlich aus, da der Vorhof an der Klappenebene einen bedeutenden Durchmesser aufweist.

Auch in der Interobservervariabilität schnitt die kurze Achse im Vergleich zur transversalen Schnittführung und zum Vierkammerblick deutlich schlechter ab. Dies könnte wiederum durch die schlechte Abgrenzbarkeit der Pulmonalvenen sowie der Atrioventrikularklappenebene in den sagittalen Schichten bedingt sein, da sie dem jeweiligen Beobachter viel „Spielraum“ lassen und somit für entsprechende Abweichungen bei der Auswertung sorgen.

Der 4-Kammerblick wies in der Benotung keine deutlichen Unterschiede zur transversalen Schnittführung auf. In der Planimetrie zeigte sich sogar eine geringere Standardabweichung. Das lässt sich darauf zurückführen, dass bei der Planimetrie nur eine Schicht ausgemessen werden musste, was die „allgemeine Fehlerquote“ bzw. mögliche Abweichungen im Vergleich zu den „Multislice“-Methoden vermindert.

Allerdings war die Interobservervariabilität der linksatrialen enddiastolischen Fläche auch aus dem 4-Kammerblick ermittelt etwas größer als aus den transversalen Schichten. Das kommt dadurch zustande, dass selbst geringe Messabweichungen bei der Flächenauswertung prozentual gesehen stärker ins Gewicht fallen als in der 3-D-Volumetrie.

Letztendlich wurden jedoch, wie in der Literatur bereits beschrieben, angenähert dreidimensionale Datensätze verwendet, also in diesem Fall die axiale Schichtführung, da bei 2-D-Daten, wie sie im Vierkammerblick vorliegen, nicht die Formänderung und Bewegung des Vorhofs berücksichtigt wird [51]. Somit wurde gewährleistet, dass die tatsächliche Volumenänderung und damit die Vorhoffunktion bestmöglich erfasst werden konnte.

4.2. Vergleich der Normalwerterhebung des linken Vorhofs mit anderen Studien

Für den weiteren Vergleich mit Literaturdaten und zur Aufstellung von Normwerten der Vorhofvolumetrie bei Kindern und Jugendlichen wurden nur die Werte aus den transversalen Schichten verwendet, da sich diese Schichtführung sowohl nach qualitativen als auch nach quantitativen Kriterien am besten bewährt hat (siehe oben).

Die bei der Vorhofvolumetrie ermittelten Messwerte sind nur bedingt mit anderen Studien vergleichbar. Zum einen sind in den einzelnen Arbeiten nicht immer genaue Messergebnisse aufgelistet [41]. Andererseits unterscheiden sich die Arbeiten hinsichtlich des Studiendesigns (Art des bildgebenden Verfahrens, Altersgruppe, Probandenanzahl etc.), oder die angegebenen Daten sind Flächenbestimmungen zum Beispiel aus echokardiographischen Studien [60, 63, 64], die sich mit mittels der MRT gemessenen Volumina nicht vergleichen lassen. Darüber hinaus wurden die in den einzelnen Studien ermittelten Volumina teilweise nicht auf die Körperoberfläche bezogen [43, 56, 57], so dass auch diese nicht direkt mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind.

Die vor allem in echokardiographischen Studien angegebenen abgeschätzten linksatrialen Volumina sind deutlich kleiner als die bei unseren Probanden ermittelten Ergebnisse. Beim enddiastolischen Vorhofvolumen finden sich Angaben im Mittel von $26,28 \pm 5,39$ ml/m². Tsang et al. untersuchten das LA-EDV bei einem mittleren Alter von 39 ± 14 Jahren mit einem Ergebnis von 22 ± 5 ml/m² [68]. Thomas et al. geben bei ähnlichem Durchschnittsalter (32 Jahre) ein LA-EDV von $23 \pm 7,9$ ml/m² an [69].

Dernellis et al. untersuchten ältere Probanden (mittleres Alter von 55 Jahren) mit der 2D-Echokardiographie und erhielten enddiastolische Volumina von $22,7 \text{ ml/m}^2$ [70]. Nikitin et al. ermittelten echokardiographisch bei Patienten zwischen 20 und 39 Jahren ein linksatriales Volumen von $29,37 \pm 5,38 \text{ ml/m}^2$ und bei Patienten über 80 Jahren ein LA-EDV von $34,32 \pm 8,31 \text{ ml/m}^2$ [71]. In gleicher Weise verhielten sich jeweils auch die endsystolischen Volumina sowie die Volumina bei Beginn des „atrial kicks“, auf die in diesem Vergleich jedoch nicht genauer eingegangen werden soll.

Gründe für die im MRT gemessenen größeren Volumina sind zum einen, dass in allen genannten echokardiographischen Studien im Gegensatz zu unserem Messprotokoll die Vorhofohren nicht in die Volumetrie eingeschlossen wurden. Außerdem resultierten die Volumina aus einer Verrechnung von 2D-Echokardiographie-Daten anhand eines idealisierten geometrischen Modells für die Form der Vorhöfe, sodass möglicherweise nicht die genaue 3D-Form des linken Vorhofs erfasst wurde. In einer Kathetermessung von Murray et al., bei der der Vorhof zur Volumenbestimmung vereinfacht als Ellipsenform angesehen wurde, fand sich ebenfalls ein kleineres, enddiastolisches linksatriales Volumen von $35 \pm 8,7 \text{ ml/m}^2$ [65]. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte die Atemanhaltetechnik während der MRT-Messung sein. Poutanen et al. konnten nachweisen, dass bei Atemanhaltetechnik wie sie im MRT notwendig ist, größere endsystolische Volumina resultieren [53].

Dass es Differenzen zwischen echokardiographischen Daten und ermittelten Werten mittels der MRT gibt, wurde in der Literatur bereits beschrieben. In einer Studie von Keller et al. wurde die Vorhofvolumetrie zwischen der MRT und der 2D- sowie 3D-Echokardiographie verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die mit der MRT ermittelten Werte ebenfalls größer als die echokardiographischen Volumina waren. Begründungen hierfür waren bei den 2D-Daten ein eingeschränktes Schallfenster zur Akquisition aller Wandstrukturen des Vorhofs und beim 3D-Echo Limitationen des Schallfensters bei der Berechnung des Volumens. Darüber hinaus wurde auch die „fächerförmige, randständige Lage“ der Vorhofaußenwände im Echo für die Unterschätzung des tatsächlichen Volumens verantwortlich gemacht. Des Weiteren hatte die 3D-Echokardiographie die höchste Korrelation sowie die geringste Interobservervariabilität verglichen mit der MRT als Referenz-Standard [56]. Dies macht ebenfalls den Nachteil der 2D-Echokardiographie gegenüber präziseren dreidimensionalen Vorhofdarstellungen und den darauf basierenden Volumenberechnungen deutlich.

Außerdem wurde versucht, Parallelen zu Studien von Järvinen zu ziehen, der den linken Vorhof und Ventrikel ebenfalls mit der MRT quantifiziert hat. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der Ventrikelvolumetrie weitestgehend mit denen der hier vorgestellten Studie übereinstimmen. Bei der Vorhofvolumetrie zeigten die Ergebnisse von Järvinen jedoch signifikant höhere Werte. Dies lässt sich damit erklären, dass die Probanden von Järvinen im Schnitt 20 Jahre älter waren als in unserer Studie. Spencer et al. sowie Kitzman et al. beschrieben diesbezüglich eine altersabhängige Vorhofvergrößerung [60, 64]. Durch restriktive Funktionsstörungen bei älteren Menschen kommt es zur Dilatation und damit Volumenzunahme des Vorhofs. Eine Erhöhung des Pump-Volumens mit zunehmendem Alter wurde in der Literatur ebenfalls beschrieben [44, 63, 64, 69, 71]. Somit lässt sich auch das ermittelte verkleinerte linksatriale Pump-Volumen bzw. möglicherweise auch die verminderte LA-Pump-Funktion auf das geringere Alter unserer Probanden zurückführen.

Letztendlich relativieren sich die Unterschiede der Volumetrie jedoch auch dadurch, dass es weniger auf die Absolutwerte, sondern vielmehr auf die berechneten Verhältnisse ankommt. So gab es beim Gesamtschlagvolumen des linken Vorhofs sowie bei der Reservoir-Funktion keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Järvinens Ergebnissen, da bei unseren Werten sowohl das LA-EDV als auch das LA-ESV erniedrigt waren. Des Weiteren unterschied sich der Quotient aus dem LA-EDV und dem LV-EDV nicht signifikant, was ebenfalls die Validität der ermittelten Ergebnisse unterstreicht. Bei der Vorhofvolumetrie mittels der MRT in einer Studie von Sievers et al. lässt sich aus den angegebenen Werten (LV-EDV= 102,3 ± 25 ml und LA-EDV= 62,9 ± 18,9 ml) ein Quotient aus dem LA-EDV und dem LV-EDV von 0,61 ermitteln, was mit unserem errechneten Wert von 0,59 gut übereinstimmt [72].

In einer Studie von Tseng et al. wurden der linke Ventrikel und der linke Vorhof ebenfalls mittels der Magnetresonanztomographie volumetriert. Hierbei zeigten sich signifikant kleinere Werte im Vergleich zu unseren bzw. zu Järvinens Ergebnissen sowohl bei der Ventrikel- als auch bei der Vorhofvolumetrie (LV-EDV= 52 ± 14 ml/m², LA-EDV= 32 ± 8 ml/m²). Möglicherweise spielten hier die bei der Datenakquirierung angewandten Gradientenecho-Sequenzen von Tseng et al. eine Rolle, da diese im Vergleich zu den in unserer Studie verwendeten SSFP-Sequenzen niedrigere Messergebnisse bedingen [67]. Des Weiteren wurden bei Tseng et al. Kurzachsenschnitte für die Volumetrie gewählt und auch keine Angaben dazu gemacht, ob zum Beispiel das Vorhofrohr mit in die Vorhofvolumetrie einbezogen wurde. Allerdings lässt sich auch aus diesen Werten ein

Quotient aus LA-EDV und LV-EDV von 0,62 errechnen, was mit unserem bzw. in den anderen Studien ermittelten Quotienten übereinstimmt (siehe oben) [59].

4.3. Ventrikelvolumetrie: Vergleich Probanden – TOF-Patienten

Während sich das enddiastolische linksventrikuläre Volumen im Vergleich zu den herzgesunden Probanden nicht signifikant unterschied, war das endsystolische linksventrikuläre Volumen der Patienten signifikant größer und somit die aus der Differenz dieser beiden Volumina ermittelten Größen, das linksventrikuläre Schlagvolumen bzw. die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, bei den TOF-Patienten kleiner. Auch Niezen et al. beschreiben eine signifikante Verminderung der LV-EF bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, was unter anderem durch chronische hypoxische Perioden vor der Korrekturoperation und durch lange Operationseingriffe erklärt wurde [73]. Diese können Schäden des Myokards bedingen und die systolische Funktion des Ventrikels einschränken. Auch die operative Entfernung von kontraktilem Myokardgewebe im rechtsventrikulären Ausflusstrakt spielt hierbei eine Rolle [32].

Sowohl im linken als auch im rechten Ventrikel wurde bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie fibrosiertes Myokardgewebe histologisch nachgewiesen [74, 75]. Lorgetil et al. ermittelten in einer Studie mit TOF-Patienten ebenfalls eine LV-EF von 58 %, was im Vergleich zu Normwerten (LV-EF von 63 – 70 %) als „moderate Dysfunktion“ eingestuft wurde [74].

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in dieser Studie die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten eine globale Funktionseinschränkung aufwies. Sie betrug im Mittel nur 44,5 %. Somit könnten die Ergebnisse damit zusammenhängen, dass die Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion auch mit einer Beeinträchtigung des linken Ventrikels einhergeht [32]. Jedoch war die linksventrikuläre EF mit einem Mittelwert von über 50 % im Vergleich zum Normalkollektiv nur grenzwertig eingeschränkt. Auf diese gegenseitige Beeinflussung der rechts- und linksventrikulären EF wird bei der Diskussion der Interaktion des Herzens noch genauer eingegangen.

4.4. Vorhofvolumetrie: Vergleich Probanden – TOF-Patienten

Auf Vorhofebene ließ sich die veränderte Funktion bei Patienten mit TOF gegenüber dem Normalkollektiv ebenfalls nachweisen. Bei gleichem endsystolischem Volumen des linken Vorhofs fanden sich ein signifikant kleineres enddiastolisches Vorhofvolumen sowie ein vermindertes Volumen bei Beginn des „atrial kicks“. Möglich wäre, dass die präoperative Situation mit vorliegender Pulmonalstenose, aber vor allem die bei allen unseren Patienten nach der Korrektur-OP vorliegende Pulmonalinsuffizienz einen verminderten pulmonalen Fluss bedingt und es damit zu einer geringeren „Vorlast“ bzw. verminderten Füllung des linken Vorhofs im Patientenkollektiv kommt. In der Literatur finden sich diesbezüglich keine ähnlichen Angaben. Bei der Korrelation der Pulmonalinsuffizienz mit dem linksatrialen enddiastolischen Volumen zeigte sich allerdings ein quadratischer Zusammenhang, der diese Hypothese stützt (Siehe 3.9.6. und 4.7.3.).

Auch die linksatrialen Schlagvolumina und die Ejektionsfraktionen (passiv, aktiv und gesamt) des linken Vorhofs wiesen signifikant geringere Werte im Vergleich zu den herzgesunden Probanden auf. In der Literatur finden sich zu diesem noch neuen Gebiet der Vorhofvolumetrie mittels der MRT bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie bisher keine vergleichbaren Angaben. Da das LA-EDV in dieser Studie bei den TOF-Patienten geringer war, und dadurch, dass das LA-ESV keine signifikanten Unterschiede aufwies, resultierte automatisch ein Absinken der aus diesen Volumina berechneten Größen (linksatriale Schlagvolumina bzw. Ejektionsfraktionen).

Durch die geringere „Vorlast“ der Vorhöfe bei den TOF-Patienten ist es außerdem möglich, dass im linken Vorhof kein ausreichend hoher atrioventrikulärer Druckgradient aufgebaut werden kann, der für die optimale passive Entleerung und damit ein höheres passives Schlagvolumen des Vorhofs notwendig ist. In einer Studie von Bowman et al. wird die Mitralklappe deswegen als „Windsack“ beschrieben: Je schneller das Blut fließt, bedingt durch einen hohen Druckgradienten, desto weiter werden die Segel der Mitralklappe getrennt und desto größer wird die Öffnungsfläche für das in den Ventrikel strömende Blut [41].

Auf das verminderte aktive Schlagvolumen (= Pump-Volumen) des linken Vorhofs wird an späterer Stelle dieser Arbeit in Zusammenhang mit der Beurteilung der LA-Pumpfunktion noch ausführlich eingegangen.

4.5. Systolische Verkürzung des linken Ventrikels bei herzgesunden Probanden und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

In der Studie zeigte sich, dass die Verkürzung des linken Ventrikels in Richtung auf den Apex bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant geringer war. Diese dynamische Ventrikelfunktionseinschränkung der TOF-Patienten lässt sich wahrscheinlich auf das nicht kontraktile, fibrosierte Gewebe im Ventrikel zurückführen, das in Folge der chirurgischen Eingriffe verbunden mit hypoxischen Perioden anstelle des Myokards zu finden ist [74]. Auch das Vorhofmyokard dürfte von dieser Fibrosierung im Rahmen hypoxischer Perioden betroffen sein [76].

Daraus folgt, dass die Vorhoffüllung eingeschränkt wird, da diese, wie bereits in der Methodik beschrieben, in hohem Maße von der Verlagerung der AV-Klappenebene und damit einer effektiven systolischen Ventrikelkontraktion abhängig ist. Neben der bei den TOF-Patienten verminderten „Vorlast“ scheint somit die verminderte linksventrikuläre Verkürzungsfraction ein weiterer Faktor für das verkleinerte enddiastolische Volumen des linken Vorhofs zu sein (siehe Vorhofvolumetrie 3.5.).

Bei der direkten Korrelation zwischen der ermittelten Ventrikelverkürzung und dem linksatrialen enddiastolischen Volumen der Patienten zeigte sich jedoch keine deutliche Korrelation der beiden Größen. Somit scheinen hier weitere multifaktorielle Einflussfaktoren auf die Vorhofgröße einzuwirken, die das enddiastolische Volumen des Vorhofs mitbestimmen.

4.6. Vergleich der Vorhoffunktionsparameter zwischen Patienten und Probanden

Beim Vergleich der Funktionsparameter des linken Vorhofs gab es zwischen den Probanden und den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ebenfalls signifikante Unterschiede.

Die LA-Reservoir-Funktion, also die Vorhoffüllung während der Vorhofdiastole, zeigte bei den TOF-Patienten signifikant kleinere Werte. Bedingt wird das Vorhoffüllungsvolumen grundsätzlich durch zwei Komponenten. Zum einen durch die Relaxation des Vorhofs und zum anderen durch die Verlagerung der Atrioventrikularklappenebene während der Ventrikelkontraktion und somit durch die systolische Funktion des Ventrikels.

Eine Verminderung der Vorhoffüllung lässt sich somit einerseits darauf zurückführen, dass der Vorhof zu steif ist und nicht mehr so effektiv relaxieren kann. Dies könnte bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie wiederum durch chirurgische Eingriffe am Herzen und den damit induzierten Fibrosierungen einhergegangen sein. Murray et al. beobachteten ebenfalls eine verminderte Reservoir-Funktion bei Patienten mit restriktiver Perikarditis, was sie mit veränderten elastischen Eigenschaften der Vorhofwand in Verbindung brachten [65].

Des Weiteren wird die eingeschränkte Vorhoffüllung durch eine schlechte Ventrikel-funktion bedingt, was sich in den Ergebnissen dieser Studie ebenfalls widerspiegelte. Die ventrikuläre Ejektionsfraktion der TOF-Patienten war sowohl beim rechten als auch beim linken Ventrikel signifikant kleiner, verglichen mit dem Normalkollektiv (siehe Ventrikelvolumetrie 3.4.), und auch bei der Messung der systolischen linksventrikulären Verkürzungsfraktion in der langen Achse (siehe oben) zeigte sich bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie eine funktionelle Einschränkung gegenüber den herzgesunden Probanden.

Beim Vergleich der Pump-Funktion, dementsprechend der aktiven Entleerung des linken Vorhofs, wiesen die Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ebenfalls signifikant kleinere Werte auf. Das lässt sich damit erklären, dass die Patienten durch die Operationen und interventionellen Eingriffe bereits Schädigungen am Vorhofmyokard bzw. fibrotisch verändertes Gewebe aufweisen und damit die Kontraktilität eingeschränkt ist [63, 76]. Auch der präoperative hypoxische Zustand der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie wird als Erklärung für die verminderte Pump-Funktion angeführt [42]. Hui et al. kamen mit Hilfe dopplerechokardiographischer Untersuchungen von TOF-Patienten zu ähnlichen Ergebnissen mit Verminderung der Pump-Funktion der rechten Vorhöfe [42]. Die Pump-Funktion des linken Vorhofs wurde in dieser Studie von Hui et al. jedoch nicht untersucht.

Zum anderen ist das Pump-Volumen im Wesentlichen von der „Vorlast“ abhängig, die durch die Dehnung der Vorhofwand eine entsprechende Kontraktilität bedingt (Frank-Starling-Mechanismus siehe unten Punkt 4.7.4.). Die verminderte LA-Pump-Funktion der Patienten lässt sich somit auch durch die verminderten Volumina im linken Vorhof erklären (siehe oben) [37].

Des Weiteren wird auch das „afterload“ des Vorhofs, das heißt die Steifigkeit und Form des linken Ventrikels, als Einflussfaktor der LA-Pump-Funktion angesehen. Hierbei wirkt der enddiastolische Druck im Ventrikel (EDP) der Vorhofentleerung entgegen [63].

Aus den genannten Veränderungen vor allem im Bereich des Vorhofmyokards lässt sich darüber hinaus auch die signifikant höhere LA-Conduit-Funktion der TOF-Patienten begründen. Durch die eingeschränkte Relaxationsfähigkeit und die verminderte Pumpfunktion des linken Vorhofs gewinnt der passive Anteil der Vorhofentleerung an Bedeutung, indem der ohne die aktive Beteiligung des Vorhofs zum Teil direkt von den Pulmonalvenen kommende, in den linken Ventrikel strömende Blutfluss im Vergleich zum Normalkollektiv zunimmt.

4.7. Diskussion der Interaktion der einzelnen Komponenten bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

In der Literatur wurde die Interaktion zwischen der rechten und linken Herzhälfte bereits nachgewiesen, wobei vorwiegend auf die ventrikulären Größen eingegangen wurde. Die Interaktion auf Vorhofebene zum Beispiel bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie wurde bisher nicht explizit dargestellt. Da die systolischen und diastolischen Ventrikelvolumina im RV und LV in Interaktion miteinander stehen, war es auch unsere Annahme, dass eine direkte Abhängigkeit zwischen den beiden Vorhöfen besteht. Wichtig ist dabei, die einzelnen Größen nie isoliert zu betrachten, da es sich um multifaktorielle Abhängigkeiten handelt und die einzelnen Komponenten letztendlich in einem engen funktionellen Zusammenhang stehen.

4.7.1. Interaktion: Rechter – linker Ventrikel

In dieser Studie ergab sich eine positive Korrelation zwischen der EF des rechten Ventrikels und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($r = 0,457$). Das heißt mit zunehmender Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion nimmt auch das Ausmaß der Beeinträchtigung der Auswurfleistung des linken Ventrikels zu. Dieser Zusammenhang bestätigt die gegenseitige Beeinträchtigung der beiden Ventrikel bzw. das funktionelle Zusammenwirken der einzelnen Herzhälften. Bereits beschrieben wurde diese Interaktion von Davlouros et al., die ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit der linksventrikulären systolischen Dysfunktion von der rechtsventrikulären Dysfunktion beobachteten ($r = 0,67$, $p < 0,01$) [36]. Möglicherweise resultierte diese höhere Korrelation aus der größeren Patientenzahl von Davlouros et al. ($n = 85$). Des Weiteren wurden

erwachsene TOF-Patienten untersucht ($33,3 \pm 13,2$ Jahre), bei denen aufgetretene rechtsventrikuläre Dysfunktionen die Funktion des linken Ventrikels schon über ein größeres Zeitintervall und damit stärker beeinträchtigt haben könnten. Auch Grothoff et al. konnten diesen Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären- und linksventrikulären EF bei TOF-Patienten nachweisen [32].

Außerdem gab es eine deutliche, inverse Korrelation zwischen dem RV-EDV und der LV-EF ($r = -0,55$, $p < 0,05$). Diese Abhängigkeit bestätigt nochmals den Einfluss des volumenbelasteten, dilatierten rechten Ventrikels auf die linksventrikuläre systolische Funktion bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie [34]. Durch die damit verbundene Septumdeviation nach links und damit veränderter Geometrie des LV resultiert eine diastolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels mit Abnahme der Ventrikelfüllung während der Diastole, Verminderung der „Vorlast“ und damit auch geringerer Dehnung des Ventrikelmuskels. Infolgedessen ist der Frank-Starling-Mechanismus und demzufolge auch die Kontraktilität des linken Ventrikels eingeschränkt.

Die Veränderungen der linksventrikulären Leistung bzw. die Interaktion zwischen der linken und rechten Herzhälfte sind jedoch keineswegs lediglich auf die Verschlechterung der EF des rechten Ventrikels und damit auf die postoperativ auftretende PI bzw. die rechtsventrikuläre Volumenbelastung zurückzuführen. Vielmehr scheinen mehrere Faktoren im postoperativen Verlauf zusammenzukommen, wie zum Beispiel die bereits genannten chronischen hypoxischen Perioden vor der Korrekturoperation, da viele der mittlerweile älteren erwachsenen Patienten erst in einem Alter von 4 – 5 Jahren operiert wurden [77]. Weitere Einflussfaktoren sind die langen Operationseingriffe mit dem Einsatz der Herzlungenmaschine, der Kardioplegie oder chirurgischen Manipulationen mit teilweiser Schädigung des Myokardgewebes (siehe oben) [73, 74]; zu nennen sind hier besonders Myokardresektionen im RVOT sowie die Implantation von nicht kontraktile Materialien zum Verschluss des Ventrikelseptumdefekts und zur Erweiterung des RVOT's. Außerdem kommt es bei der TOF sehr häufig zu Erregungsausbreitungsstörungen wie Rechtsschenkel- oder Linksschenkelblockbildern, was zu einer abnormen elektromechanischen Kopplung führt und die globale Herzfunktion beeinträchtigt. Abd El Rahman et al. fanden mittels Tissue-Doppler eine signifikante LV-„Verspätung“ bei TOF-Patienten mit Rechtsschenkelblock. Diese elektromechanische Kopplung war auch mit einer verminderten globalen und regionalen Funktion des LV verbunden [34],

was die funktionelle Interaktion der beiden Herzhälften bei TOF-Patienten nochmals bestätigt.

4.7.2. Abhängigkeit zwischen dem rechten und linken Vorhof der TOF-Patienten

Bei den Vorhöfen zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit der Gesamt-Ejektionsfraktionen zwischen der rechten und linken Herzhälfte mit einer positiven Korrelation von $r = 0,55$ ($p < 0,05$). Zu diesen Werten gibt es in der Literatur bisher noch keine vergleichbaren Angaben. Unsere Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass es auch auf Vorhofebene eine wesentliche Interaktion zu geben scheint, sodass möglicherweise Funktionseinschränkungen des rechten Vorhofs auch die linksatriale EF beeinflussen können. Ho et al. konnten diesbezüglich „muskuläre Brücken“ auf Vorhofebene (in Form von atrialen Myozyten) nachweisen, die die beiden Vorhöfe direkt miteinander verbinden [78].

Bei der Abhängigkeit des LA-EDV vom RA-EDV unter den 25 TOF-Patienten resultierte ebenfalls eine positive Korrelation mit $r = 0,574$. Auch diesen Zusammenhang könnte man darauf zurückführen, dass möglicherweise interatriale „muskuläre Brücken“ (siehe oben) [78] zwischen dem rechten und linken Vorhof eine funktionelle Interaktion bewirken: Eine bereits bestehende rechtsatriale Dilatation könnte demzufolge eine direkte Zunahme des linksatrialen enddiastolischen Volumens bedingen.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Abhängigkeit des LA-EDV vom RA-EDV ist die zunehmende Volumenbelastung im rechten Ventrikel (bedingt durch die PI) mit konsekutiver Zunahme des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens: Dabei kann es einerseits zu einem Anstieg des rechtsatrialen enddiastolischen Volumens (RA-EDV \uparrow) kommen. Außerdem kann die Volumenbelastung des rechten Ventrikels eine Deviation des Interventrikularseptums nach links bedingen („D-Form“) [37] und damit eine diastolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels bewirken. Durch den „Rückstau“ des Blutes in den linken Vorhof könnte dies wiederum mit einer Vergrößerung des linksatrialen enddiastolischen Volumens (LA-EDV \uparrow) einhergehen. Somit steigt über diesen Mechanismus bei zunehmendem RA-EDV auch das LA-EDV an.

Tsang et al. geben veränderte Aktin-Myosin-Interaktionen sowie zunehmende Einlagerungen bzw. Vernetzungen von Kollagenfasern als Ursache der veränderten linksventri-

kulären Relaxation und der verminderten Compliance des linken Ventrikels an. Während der Ventrikeldiastole ist der Vorhof direkt dem Druck im Ventrikel ausgesetzt. Durch die verminderte Compliance nimmt der Ventrikeldruck zu und bedingt schließlich den „Rückstau“ des Blutes in den Vorhof und damit dessen Vergrößerung. Bei Tsang et al. resultierte eine positive Korrelation zwischen der linksventrikulären Dysfunktion und steigendem LA-Volumen mit $r = 0,78$ [68]. Diese Ergebnisse konnten durch unsere Messungen nicht bestätigt werden, da in dieser MRT-Studie keine direkten Wandbewegungen des Ventrikels erfasst wurden. Allerdings zeigte sich bei der Korrelation von der systolischen Funktion des linken Ventrikels, also der LV-EF und dem LA-EDV eine tendenzielle inverse Abhängigkeit mit $r = -0,36$. Das heißt mit schlechter werdender linksventrikulärer Ejektionsfraktion nimmt das linksatriale enddiastolische Volumen möglicherweise zu.

4.7.3. Abhängigkeit des LA-EDV von der Pulmonalinsuffizienz (PI)

Bei der direkten Korrelation zwischen der PI und dem LA-EDV zeigte sich ein quadratischer Zusammenhang. Mit steigender PI nimmt das enddiastolische Volumen des Vorhofs zunächst ab, das heißt die Pulmonalinsuffizienz scheint ein Grund für das verkleinerte LA-EDV der Patienten im Vergleich zu den herzgesunden Probanden zu sein (siehe oben). Ab einem bestimmten Punkt (hier bei einer PI von ungefähr 40%) nimmt das LA-EDV allerdings wieder zu. Möglicherweise spielt hier der in Punkt 4.7.2. erläuterte Zusammenhang eine Rolle: Ab einer bestimmten pulmonalen Regurgitationsfraktion und dem damit verbundenen vermehrten Blutrückfluss in den rechten Ventrikel steigt der Druck auf das Interventrikularseptum und damit auch auf den linken Ventrikel. Dies wiederum hat dann den „Rückstau“ des Blutes und eine Vergrößerung des linksatrialen enddiastolischen Volumens zur Folge. Dieser Zusammenhang bestätigt auch nochmals die positive Abhängigkeit zwischen dem LA-EDV und dem RA-EDV.

Zu dieser Korrelation gibt es in der Literatur noch keine vergleichbaren Angaben und auch das Patientenkollektiv (besonders die Patientenzahl mit einer PI > 40%) ist noch zu klein, um definitive Aussagen bestätigen zu können, allerdings ist eine Tendenz zu erkennen.

4.7.4. Interaktion: „Vorlast“ und Bedeutung für die linke Herzhälfte.

Da die Volumina und Funktionen der linken Herzhälfte im Wesentlichen von der „Vorlast“ abhängig sind, wurde auch die Abhängigkeit bei diesen Größen untersucht.

Dabei ergab der Zusammenhang zwischen dem RV-SV und der Gesamtejektionsfraktion des linken Vorhofs (LA-gEF) eine positive signifikante Korrelation mit $r = 0,59$. Ebenso wurde eine deutliche, inverse Abhängigkeit zwischen der Pulmonalinsuffizienz und der LV-EF ermittelt ($r = -0,55$, $p < 0,05$). Somit ergab sich bei vermindertem rechtsventrikulären Schlagvolumen bzw. bei erhöhter PI, also insgesamt einer geringeren „Vorlast“, sowohl im linken Vorhof als auch im linken Ventrikel eine eingeschränkte systolische Funktion.

Frigiola et al. konnten bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie bei zunehmender pulmonaler Regurgitation ebenfalls eine Abnahme der isovolumetrischen Kontraktilität des linken Ventrikels beobachten [79].

Dieser Zusammenhang lässt sich mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus erklären, der für die Kontraktilität sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel eine wesentliche Rolle spielt [80]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die „Myokarddehnung“, bedingt durch die vermehrte „Vorlast“, mit anschließender vermehrter Calciumfreisetzung entscheidend für die effektive Kontraktion ist [44, 81]. Bei vermindertem Volumen und somit geringerer Dehnung der Vorhof- bzw. Ventrikelwand, kommt es demzufolge zu einer abnehmenden Kontraktilität. Matsuda et al. sprechen in diesem Zusammenhang beim linken Vorhof nicht von der Steigerung der Kontraktilität an sich, sondern von einer Erhöhung der linksatrialen Arbeit, verursacht durch erhöhte Volumina bei Beginn des „atrial kicks“ und damit verstärkte Dehnung der Myokardwand kurz vor bzw. während der Vorhofkontraktion [44]. Auch bei unseren Ergebnissen ließ sich dieser Zusammenhang nachvollziehen, wobei es Unterschiede zwischen den herzgesunden Probanden und den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie gab. Beim Normalkollektiv resultierte eine deutliche, positive Korrelation zwischen der LA-Pump-Funktion und dem LA-Vol-kick ($r = 0,732$, $p < 0,01$). Bei den TOF-Patienten war die Abhängigkeit dagegen nur gering nachweisbar ($r = 0,311$, $p = 0,139$). Dies könnte daran liegen, dass die Pump-Funktion des linken Vorhofs besonders bei den Patienten von mehreren Größen abhängig ist, wie zum Beispiel von der bereits ausführlich beschriebenen Pulmonalinsuffizienz, dem fibrosierten, schlechter kontraktile Myokardgewebe der TOF-Patienten oder von der

veränderten Geometrie des linken Ventrikels bedingt durch die Einbeziehung des Interventrikularseptums (siehe oben).

4.8. Limitationen der Studie

- a) Die mittels der MRT gewonnen Datensätze wurden mit der Software manuell ausgewertet, was bei komplexen dreidimensionalen Strukturen wie dem Vorhof eine gewisse Fehlerquote mit sich bringt. Gerade die Abgrenzung der Pulmonalvenen oder der Klappenebene können von den jeweiligen Beobachtern unterschiedlich eingeschätzt werden, obwohl vorher so präzise wie möglich Kriterien zur Auswertung festgelegt wurden. In der Literatur wird die Fehlerquote der kardialen MRT, unter anderem bedingt durch Flussartefakte, mit 10 % angegeben [82]. Bei den darauf aufbauenden Berechnungen, wie sie für die Bestimmung der Funktionsparameter des linken Vorhofs nötig sind, addieren sich demzufolge die bereits ermittelten Messfehler, sodass letztendlich auch im Endergebnis Abweichungen resultieren können.
- b) Darüber hinaus gibt es bei den Autoren unterschiedliche Meinungen bezüglich des Vorhofohres. Auf der einen Seite nimmt es einen wesentlichen Anteil des Vorhofvolumens ein und wird demzufolge mit in die Messungen einbezogen [41, 54]. Andererseits ist es durch seine unterschiedliche Lokalisation zum Teil schlecht zu beurteilen, sodass es von manchen Autoren bei der Vorhofvolumetrie nicht berücksichtigt wird [53, 68]. Da das Vorhofohr jedoch einen bedeutenden Anteil am Vorhofvolumen hat [41, 54] und auch funktionell wirksam ist [83], wurde es in dieser Studie für valide Aussagen der Vorhoffunktion mit berücksichtigt.
- c) Außerdem ist für die Zukunft ein größeres Kollektiv insbesondere mit einer großen Altersspanne notwendig, um altersgestaffelte Normwerte erheben zu können und um im Einklang mit anderen Studien zeigen zu können, dass bei der Vorhofvolumetrie eine Altersabhängigkeit besteht. Besonders kleine Kinder, bei denen eine Narkose während der Untersuchung notwendig gewesen wäre, konnten aufgrund der durch die Narkose bedingten Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse und der damit verbundenen Verfälschung der Ergebnisse nicht einbezogen werden.
- d) Das Patientenkollektiv war im Vergleich zu den herzgesunden Probanden valide ausgewählt. Sowohl das Alter als auch der Anteil weiblicher und männlicher Pro-

banden waren ähnlich, sodass dies kein Kriterium für mögliche Abweichungen bei den ermittelten Werten zwischen den beiden Kollektiven darstellte.

Bei den einzelnen Korrelationen ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass nur 25 Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie in die Studie einbezogen wurden. Um noch präzisere und validere Ergebnisse zu erhalten, müssen weitere Studien mit größerer Anzahl an Patienten folgen, wobei die Patienten in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden könnten. Kriterien, die sich hierfür anbieten, sind der Grad der Pulmonalinsuffizienz oder das Alter bei der Korrektur-OP. Vor allem Patienten, deren Korrekturoperation schon längere Zeit zurückliegt, könnten wichtige Informationen liefern, um funktionelle Veränderungen im Langzeitverlauf besser aufzeigen zu können und Prognosen noch präziser treffen zu können.

Hierbei könnten auch die jeweils angewandten unterschiedlichen Operationstechniken eine Rolle spielen, die in dieser Arbeit ebenfalls nicht weiter differenziert wurden.

Wichtig ist bei der Beurteilung aller ermittelten Werte, dass der linke Vorhof zum einen von der „vorgeschalteten“ rechten Herzhälfte beeinflusst wird und andererseits von dem ihm „nachgeschalteten“ linken Ventrikel abhängig ist. Der sich daraus ergebende multifaktorielle Zusammenhang erfordert eine Gesamtbetrachtung der einzelnen Größen, was möglicherweise noch weitere Studien notwendig macht.

5. Zusammenfassung

Die Beurteilung der einzelnen Vorhoffunktionen auf Grundlage der ermittelten Vorhofvolumina spielt heutzutage eine zunehmend bedeutendere Rolle für die Langzeitprognose von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die in dieser Studie evaluierte Vorhofvolumetrie und die daraus gewonnenen Normwerte für Kinder und junge Erwachsene stellen somit eine solide Grundlage für weitere Studien dar. Es konnte Folgendes gezeigt werden:

- (1) Die MRT ist eine valide Methode zur Beurteilung der Vorhofvolumina und -funktionen und hat in der Diagnostik des Herzens nicht nur bei der Ventrikelvolumetrie sondern auch auf Vorhofebene eine große Bedeutung. Hierbei stellte sich besonders die transversale Schichtführung sowohl nach qualitativen als auch nach quantitativen Kriterien als die beste Methode heraus.
- (2) Die Normwerte der Vorhofvolumetrie und -funktion scheinen altersabhängig zu sein, sodass das Alter bei der Interpretation der Daten immer berücksichtigt werden muss.

In der Langzeitprognose treten bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie verschiedene Komplikationen auf. Postoperativ gehören dazu vor allem Restdefekte der in der Embryonalentwicklung fehlerhaft angelegten anatomischen Strukturen sowie neu aufgetretene Pathologien wie zum Beispiel Pulmonalinsuffizienzen, unter anderem bedingt durch chirurgische bzw. interventionelle Eingriffe. Andererseits können auch die präoperativ vorherrschenden hämodynamischen Verhältnisse, insbesondere die Pulmonalstenose, ernsthafte Folgen im Langzeitverlauf haben. Die Obstruktion des RVOT bedingt die Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels mit Einschränkung dessen Funktion. Durch die Einbeziehung des Ventrikelseptums und der Beeinflussung der Geometrie des linken Ventrikels wirkt sich dieser Prozess zwangsläufig auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion aus.

In dieser Studie wurde die Größe und Funktion des linken Vorhofs von Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie mittels der MRT untersucht und die Interaktion zwischen der rechten und linken Herzhälfte sowohl auf Ventrikel- als auch auf Vorhofebene analysiert. Somit konnte gezeigt werden:

- (1) Die TOF-Patienten wiesen im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant verkleinerte linke Vorhöfe auf, was gleichzeitig eine verminderte Reservoir-Funktion bedeutete. Somit zeigte sich die maximale Volumenänderung der linken Vorhöfe vermindert. Hierfür scheinen insbesondere die verminderte ventrikuläre Verkürzung in der Systole sowie die geringere „Vorlast“, bedingt durch die bestehende Pulmonalinsuffizienz, eine Rolle zu spielen. Ebenso zeigte sich die atriale LA-Pump-Funktion bei den TOF-Patienten signifikant vermindert. Für diese Einschränkung der Kontraktilität ist möglicherweise fibrotisch verändertes Myokardgewebe verantwortlich. Gleichzeitig fand sich bei den Patienten eine signifikant vergrößerte LA-Conduit-Funktion gegenüber dem Normalkollektiv: das heißt, dass die passive Komponente des Blutflusses im Gegensatz zur aktiven an Bedeutung gewinnt.
- (2) Die Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie zeigten im Mittel eine rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie eine moderate linksventrikuläre Dysfunktion im Vergleich zu den Probanden. Ursache hierfür scheint postoperativ fibrosiertes Myokardgewebe zu sein. Dabei korrelierten die LV-EF und die RV-EF positiv miteinander.
- (3) Es zeigte sich des Weiteren, dass auch zwischen den Vorhöfen eine Interaktion nachgewiesen werden kann, die scheinbar vor allem durch die Gesamt-Ejektionsfraktionen der Vorhöfe sowie durch die enddiastolischen Vorhofvolumina getragen wird.
- (4) Außerdem stellte sich heraus, dass besonders die „Vorlast“ zu einer effektiven linksatrialen Pump-Funktion und optimalen linksventrikulären EF beitragen kann.

Mit dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass die Analyse des linken Vorhofs mittels der MRT wichtige Informationen über dessen Funktion liefert. Mögliche atriale Dysfunktionen können so frühzeitig abgeschätzt werden und machen ein optimales „follow up“ der Patienten möglich.

Zum ersten Mal wurden Normwerte des linken Vorhofs von Kindern und jungen Erwachsenen erhoben. Des Weiteren konnten erstmalig veränderte linksatriale Funktionsparameter bei den TOF-Patienten im Vergleich zu herzgesunden Probanden nachgewiesen werden. Über diese können aufgrund hämodynamischer Adaptationsprozesse die Dysfunktionen des Ventrikels besser eingeschätzt und gegebenenfalls schneller erkannt werden. Dies wiederum erleichtert Entscheidungen zu erneuten Inter-

ventionen und könnte die Lebenserwartung für Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie steigern. Welche Ausmaße die einzelnen Interaktionen sowohl auf Ventrikel- als auch auf Vorhofebene einnehmen können bzw. inwieweit sie Ansätze für neue Therapiemöglichkeiten geben, wird Untersuchungsgegenstand weiterer Studien sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Thomas, C., *Spezielle Pathologie*. 1996, Stuttgart, New York: Schattauer Verlag. p. 164.
2. Bock, K., et al., *Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße*. 1971, Berlin. p. 384-385.
3. Krymsky, L.D., *Pathologic anatomy of congenital heart disease*. *Circulation*, 1965. 32(5): p. 814-27.
4. Fallot, A., [*Contribution To The Pathological Anatomy Of Blue Disease (Cardiac Cyanosis)*]. *Mars Med*, 1963. 100: p. 779-97.
5. Schumacher, G. and J. Hess, *Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 2001, München.
6. Koch, R., et al., *The north American collaborative study of maternal phenylketonuria*. *Am J Dis Child*, 1993. 147: p. 1224-1230.
7. Feldman, G.L., D.D. Weaver, and E.W. Lovrien, *The fetal trimethadione syndrome*. *Am J Dis Child*, 1977. 131: p. 1389-1392.
8. Moss, A. and F. Adams, *Heart disease in infants, children and adolescents*. 2001, Philadelphia. p. 880-881.
9. Bound, J.P. and W. Logan, *Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1957-1971*. *Br Heart J*, 1977. 39: p. 445-450.
10. Mitchell, S.C., S.B. Korones, and H.W. Berendes, *Congenital Heart Disease in 56,109 Births. Incidence and Natural History*. *Circulation*, 1971. 43: p. 323-331.
11. Wilkenshoff, U. and I. Kruck, *Handbuch der Echokardiographie*. Vol. 3. 2002, Berlin,Wien: Blackwell Verlag GmbH. Seite 206, von 223 Seiten.

12. Vogel, M., et al., *Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass.* Heart, 1997. 78(2): p. 127-30.
13. Vitiello, R., et al., *Complications associated with pediatric cardiac catheterization.* J Am Coll Cardiol, 1998. 32(5): p. 1433-40.
14. Wintersperger, B.J., et al., *CT und MRT des Herzens in der radiologischen Diagnostik.* 2005, Berlin. p. 124-142.
15. Boxt, L.M., *Magnetic resonance and computed tomographic evaluation of congenital heart disease.* J Magn Reson Imaging, 2004. 19(6): p. 827-47.
16. Fogel, M.A., *Assessment of cardiac function by magnetic resonance imaging.* Pediatr Cardiol, 2000. 21(1): p. 59-69.
17. Helbing, W.A. and A. de Roos, *Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging after repair of tetralogy of Fallot.* Pediatr Cardiol, 2000. 21(1): p. 70-9.
18. Oosterhof, T., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in the follow-up of patients with corrected tetralogy of Fallot: A review.* Am Heart J, 2006. 151: p. 265-272.
19. Lillehei, C.W., et al., *Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases.* Ann Surg, 1955. 142(3): p. 418-42.
20. Pozzi, M., et al., *Tetralogy of Fallot: what operation, at which age.* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. 17(6): p. 631-6.
21. Pigula, F.A., et al., *Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants.* Circulation, 1999. 100(19 Suppl): p. II157-61.
22. Hirsch, J.C., R.S. Mosca, and E.L. Bove, *Complete Repair of Tetralogy of Fallot in the Neonate.* Ann Surg, 2000. 232(4): p. 508-514.

23. Van Straten, A., et al., *Time Course of Diastolic and Systolic Function Improvement After Pulmonary Valve Replacement in Adult Patients With Tetralogy of Fallot*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(8): p. 1559-64.
24. de Ruijter, F.T., et al., *Right ventricular dysfunction and pulmonary valve replacement after correction of tetralogy of Fallot*. Ann Thorac Surg, 2002. 73(6): p. 1794-800; discussion 1800.
25. Reddy, V.M., et al., *Routine Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Neonates and Infants Less Than Three Months of Age*. Ann Thorac Surg, 1995. 60: p. S592-596.
26. Deanfield, J.E., et al., *Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and haemodynamic status*. Br Heart J, 1984. 52(1): p. 77-81.
27. Kavey, R.E., et al., *Ventricular arrhythmias and biventricular dysfunction after repair of tetralogy of Fallot*. J Am Coll Cardiol, 1984. 4(1): p. 126-31.
28. Folino, A.F., et al., *Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot*. Am Heart J, 2004. 148(6): p. 985-9.
29. Gillette, P.C., et al., *Sudden death after repair of tetralogy of Fallot. Electrocardiographic and electrophysiologic abnormalities*. Circulation, 1977. 56(4 Pt 1): p. 566-71.
30. Silka, M.J., et al., *A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects*. J Am Coll Cardiol, 1998. 32: p. 245-251.
31. D'Andrea, A., et al., *Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of fallot*. Int J Cardiol, 2004. 94: p. 213-220.
32. Grothoff, M., et al., *Pulmonary regurgitation is a powerful factor influencing QRS duration in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot*. Clin Res Cardiol, 2006. 95: p. 1-7.

33. Geva, T.-. M.D., et al., *Factors Associated With Impaired Clinical Status in Long-Term Survivors of Tetralogy of Fallot Repair Evaluated by Magnetic Resonance Imaging*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(6): p. 1068-1074.
34. Abd El Rahman, M.Y., 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: p. 915-921.
35. Maluf, M.A., et al., *Reconstruction of the pulmonary valve and outflow tract with bicuspid prosthesis in tetralogy of Fallot*. Ann Thorac Surg, 2000. 70(6): p. 1911-7.
36. Davlouros, P.A., 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): p. 2044-52.
37. Louie, E.K., et al., *Reduced atrial contribution to left ventricular filling in patients with severe tricuspid regurgitation after tricuspid valvectomy: a Doppler echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1990. 16(7): p. 1617-24.
38. Hallioglu, O., K. Aytemir, and A. Celiker, *The significance of P wave duration and P wave dispersion for risk assessment of atrial tachyarrhythmias in patients with corrected tetralogy of fallot*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2004. 9(4): p. 339-44.
39. Harrison, D.A., et al., *Sustained atrial arrhythmias in adults late after repair of tetralogy of fallot*. Am J Cardiol, 2001. 87(5): p. 584-8.
40. Kono, T., et al., *Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure*. Circulation, 1992. 86(4): p. 1317-22.

41. Bowman, A.W. and S.J. Kovacs, *Left atrial conduit volume is generated by deviation from the constant-volume state of the left heart: a combined MRI-echocardiographic study*. *AJP-Heart*, 2004. 286: p. 2416-24.
42. Hui, W., et al., *Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot*. *Cardiol Young*, 2004. 14(5): p. 520-6.
43. Triposkiadis, F., C.F. Wooley, and H. Boudoulas, *Mitral stenosis: Left atrial dynamic reflect altered passive and active emptying*. *Am Heart J*, 1990. 120: p. 124-132.
44. Matsuda, Y., M.D., et al., *Importance of Left Atrial Function in Patients with Myocardial Infarction*. *Circulation*, 1983. 67(3): p. 566-571.
45. Heatlie, G.J. and K. Pointon, *Cardiac magnetic resonance imaging*. *Postgrad Med J*, 2004. 80(939): p. 19-22.
46. Helbing, W.A., et al., *Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease*. *Am Heart J*, 1995. 130(4): p. 828-37.
47. Constantine, G., et al., *Role of MRI in clinical cardiology*. *Lancet*, 2004. 363(9427): p. 2162-71.
48. Tsai-Goodman, B., et al., *Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants*. *Am J Cardiol*, 2004. 94(1): p. 69-74.
49. Weiss, F., et al., *[MRI of congenital heart disease in childhood]*. *Rofo*, 2004. 176(2): p. 191-9.
50. Gutberlet, 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*. *Fortschr Röntgenstr*, 2003. 175: p. 942-951.

51. Järvinen, V.M., et al., *A simplified method for the determination of left atrial size and function using cine magnetic resonance imaging*. Magn Reson Imaging, 1996. 14(3): p. 215-26.
52. Hawley, R.R., H.T. Dodge, and T.P. Graham, *Left Atrial Volume and Its Changes in Heart Disease*. Circulation, 1966(34): p. 989-996.
53. Poutanen, T., et al., *Left atrial volume assessed by transthoracic three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging: dynamic changes during the heart cycle in children*. Heart, 2000. 83(5): p. 537-42.
54. Järvinen, V., et al., *Assessment of left atrial volumes and phasic function using cine magnetic resonance imaging in normal subjects*. Am J Cardiol, 1994. 73(15): p. 1135-8.
55. Järvinen, V.M., et al., *Right and left atrial phasic volumetric function in mildly symptomatic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: cine MR imaging assessment*. Radiology, 1996. 198(2): p. 487-95.
56. Keller, A.M., A.S. Gopal, and D.L. King, *Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging*. Eur J Echocardiogr, 2000. 1(1): p. 55-65.
57. Mohiaddin, R.H. and M. Hasegawa, *Measurement of atrial volumes by magnetic resonance imaging in healthy volunteers and in patients with myocardial infarction*. Eur Heart J, 1995. 16(1): p. 106-11.
58. Grant, C., I.L. Bunnell, and D.G. Greene, *The reservoir function of the left atrium during ventricular systole*. Amer J Med, 1964. 37: p. 36-43.
59. Tseng, W.I., T. Liao, and J. Wang, *Normal Systolic and Diastolic Functions of the Left Ventricle and Left Atrium by Cine Magnetic Resonance Imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 2002. 4(4): p. 443-457.

60. Kitzman, D.W., et al., *Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions.* J Am Coll Cardiol, 1991. 18(5): p. 1243-1250.
61. Sandstede, J., et al., *Radiologische Diagnostik des Herzens - Ein Leitfaden für die Praxis.* 2004, Bremen. p. 44-45.
62. DuBois, D. and E.F. DuBois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* Nutrition, 1989. 5(5): p. 303-311.
63. Matsuzaki, M., M.D., et al., *Mechanism of Augmented Left Atrial Pump Function in Myocardial Infarction and Essential Hypertension Evaluated by Left Atrial Pressure-Dimension Relation.* Am J Cardiol, 1991. 67: p. 1121-1126.
64. Spencer, K.T., et al., *Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study.* Heart, 2001. 85(3): p. 272-277.
65. Murray, A.J., M.D., J.W. Kennedy, M.D., and M.M. Figley, M.D., *The Normal Left Atrial Volume in Man.* Circulation, 1968. 17: p. 800-804.
66. Rebergen, S.A., et al., *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): p. 2257-66.
67. Alfakih, K., et al., *Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging.* J Magn Reson Imaging, 2003. 18(1): p. 25-32.
68. Tsang, T.S.M., et al., *Left Atrial Volume as a Morphophysiologic Expression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Relation to Cardiovascular Risk Burden.* 2002. 90: p. 1284-1289.

69. Thomas, L., et al., *Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable?* J Am Coll Cardiol, 2002. 40(9): p. 1630-5.
70. Dernellis, J.M., M.D., et al., *Left Atrial Mechanical Adaptation to Long-Standing Hemodynamic Loads Based on Pressure-Volume Relations.* Am J Cardiol, 1998. 81: p. 1138-1143.
71. Nikitin, N.P., et al., *Effect of Age and Sex on Left Atrial Morphology and Function.* Eur J Echocardiography, 2003. 4(1): p. 36-42.
72. Sievers, B., et al., *Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with TrueFISP.* J Cardiovasc Magn Reson, 2004. 6(4): p. 855-863.
73. Niezen, R.A., et al., *Biventricular systolic function and mass studied with MR Imaging in children with pulmonary regurgitation after repair for tetralogy fallot.* Radiology, 1996. 201: p. 135-140.
74. De Lorgeril, M., B. Friedli, and A. Assimacopoulos, *Factors affecting left ventricular function after correction of tetralogy of Fallot.* Br Heart J, 1984. 52: p. 536-541.
75. Babu-Narayan, S.V., et al., *Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome.* Circulation, 2006. 113(3): p. 405-413.
76. Burkauskiene, A., *Age-related changes in the structure of myocardial collagen network of auricle of the right atrium in healthy persons and ischemic heart disease patients.* Medicina (Kaunas), 2005. 41(2): p. 145-154.
77. Abd El Rahman, M.Y., et al., *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): p. 416-20.

78. Ho, S.Y., R.H. Anderson, and D. Sanchez-Quintana, *Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction*. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 325-336.
79. Frigiola, A., et al., *Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot*. *Circulation*, 2004. 110(11 Suppl 1): p. II153-7.
80. Braunwald, E. and C.J. Frahm, *Studies on Starling's Law of the Heart: IV. Observations on the Hemodynamic Functions of the Left Atrium in Man*. *Circulation*, 1961. 24: p. 633-641.
81. Hoit, B.D., M.D., et al., *In Vivo Assessment of Left Atrial Contractile Performance in Normal and Pathological Conditions Using a Time-Varying Elastance Model*. *Circulation*, 1994. 89: p. 1829-1838.
82. Lotz, J., et al., *Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation*. *Radiographics*, 2002. 22(3): p. 651-671.
83. Donal, E., et al., *The Left Atrial Appendage, a Small, Blind-Ended Structure*. *Chest*, 2005. 128: p. 1853-1862.

7. Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. M. Gutberlet, meinem Doktorvater, der mich durch seine fachliche Kompetenz und mit großem Engagement in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit unterstützt hat und wesentlich zur Fertigstellung meiner Dissertation beitrug.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq, der mich besonders auf dem Gebiet der Kinderkardiologie kompetent unterstützt hat und hilfreichen, fachlichen Rat gab. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger, Leiter der Abteilung für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin und im speziellen seinen Mitarbeitern Dr. med. W. Hui und Frau K. Klimes, die mir auf dem Gebiet der Kinderkardiologie ebenfalls zur Seite standen.

Ich danke ebenso allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie des Virchow-Klinikums, einschließlich den MTA's und speziell Frau Dr. med. B. Spors für ihre Hilfe bezüglich der MRT-Datenerhebung und -Interpretation. Besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern und Schwestern, die mir durch finanzielle und motivierende Unterstützung die zeitaufwendige Arbeit an diesem Thema ermöglicht haben.

8. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Mira Dugas, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Beurteilung der Funktion und Interaktion des linken Vorhofs
mit Hilfe der Magnetresonanztomographie
bei Patienten nach operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie
im Vergleich zu einem Normalkollektiv“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer
Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 26.01.2007

Mira Dugas

9. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“