

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler/
Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Die phasenabhängige Interaktion zwischen Vorhof und Ventrikel bei
Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Mengelkamp

aus Marburg

Datum der Promotion: 30.05.2015

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

bzw.: Beziehungsweise

AV-Klappenebene: Atrioventrikularklappenebene

AVPD: Atrioventricular Plane Displacement (dt. = Exkursion des Atrioventrikularklappenringes)

BSA: Body surface area (dt. Körperoberfläche)

Cine- MRT: Cine- Magnetresonanztomographie

Cyclic volume change (dt. = Volumenveränderung des Vorhofes innerhalb eines Zyklus)

dt.: Deutsch

ED: Enddiastole

EDV: Enddiastolisches Volumen

EDVs: Enddiastolische Volumina

EEF: Early emptying fraction (dt. = frühe Entleerungsfraction)

EF: Ejektionsfraktion

EFF: Early filling fraction (dt. = frühe Füllungsfraktion)

EFs: Ejektionsfraktionen

EPER: Early peak emptying rate (dt. = früher Peak der Entleerungsrate)

EPFR: Early peak filling rate (dt. = früher Peak der Füllungsrate)

ES: Endsystole

ESV: Endsystolisches Volumen

Fallot-Patienten: Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

HF: Herzfrequenz

km/h: Kilometer pro Stunde

kMRT: Kardiale Magnetresonanztomographie

KN-AHF: Kompetenznetz für angeborene Herzfehler

LA: Linkes Atrium (dt. = linker Vorhof)

LEF: Late emptying fraction (dt. = späte Entleerungsfraction)

LPER: Late peak emptying rate (dt. = später Peak der Entleerungsrate)

LPFR: Late peak filling rate (dt. = später Peak der Füllungsrate)

LV: Linker Ventrikel

MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion (dt. = systolische Exkursion des Mitralklappenringes)

MRT: Magnetresonanztomographie

MRI: Magnet resonance imaging

n. a.: Not available (dt. = nicht verfügbar)

p: Probability (dt. = Wahrscheinlichkeit)

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

PR: Pulmonale Regurgitation

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson

RA: Rechtes Atrium (dt. = rechter Vorhof)

RAs: Rechte Vorhöfe

RF: Regurgitationsfraktion

RV: Rechter Ventrikel

RVOT: Right ventricular outflow tract (dt. = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)

RVSP: Right ventricular systolic pressure (dt. = rechtsventrikulärer systolischer Druck)

SPM: Schläge pro Minute

SV: Schlagvolumen

S_{veff}: effektives Schlagvolumen

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion (dt. = systolische Exkursion des Trikuspidalklappenringes)

TOF: Tetralogy of Fallot (dt. = Fallot'sche Tetralogie)

VO₂: Sauerstoffaufnahme

Vol. max.: größtes Vorhofvolumen

Vol. min.: kleinstes Vorhofvolumen

Vol. max. of mean diastole (dt. = das größte Vorhofvolumen der mittleren Diastole)

Vol. min. of mean diastole (dt. = das kleinste Vorhofvolumen der mittleren Diastole)

VSD: Ventrikelseptumdefekt

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	8
1 Einleitung	10
1.1 Hintergrund zur phasenabhängigen Funktion des Vorhofes	10
1.2 Die Fallot'sche Tetralogie	11
1.3 Chirurgische Behandlung der Fallot'schen Tetralogie	11
1.4 Anatomisch und funktionale Spätkomplikationen nach Fallot- Korrektur	12
1.5 Die diagnostische Rolle der kardialen Magnetresonanztomographie	15
1.6 Bisherige Studienlage	15
2 Zielsetzung der Promotionsarbeit	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Patienten und Probanden	18
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.2 Tabellarische Gegenüberstellung der Kontroll- und Patientengruppe	19
3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	20
3.3 Belastungsuntersuchung mittels Spiroergometrie	21
3.4 Prozedur	21
3.5 Auswertung der MRT-Bilder	21
3.5.1 Volumetrie von Vorhöfen und Ventrikeln	22
3.5.2 Quantifizierung und Visualisierung der Vorhoffunktion	23
3.5.3 Quantifizierung der phasenabhängigen Füllung und Entleerung von Ventrikeln und Vorhöfen	25
3.5.4 Quantifizierung und Visualisierung des Conduitvolumens	27

3.5.5 Flussmessung im Truncus pulmonalis	28
3.5.6 Messung der Atrioventrikularklappenringexkursion	29
3.6 Statistische Auswertung und graphische Aufarbeitung	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Reaktion der Vorhöfe auf einen vornehmlich druck-/ volumenbelasteten RV	31
4.2 Phasenabhängige Funktionen der Ventrikel.....	32
4.2.1 Rechter Ventrikel.....	32
4.2.2 Linker Ventrikel.....	32
4.3 Phasenabhängige Funktionen der Vorhöfe	35
4.3.1 Rechter Vorhof.....	35
4.3.2 Linker Vorhof	35
4.4 Bewegung der Atrioventrikularklappenebene.....	39
5 Diskussion	40
5.1 Die phasenabhängige Interaktion zwischen Vorhöfen und Ventrikeln.....	42
5.1.1 Ventrikuläre Füllung und atriale Entleerung in den frühen und mittleren diastolischen Phasen	44
5.1.2 Ventrikuläre Füllung und atriale Entleerung in den spätdiastolischen Phasen.....	44
5.2 Volumenanalyse mittels MRT	45
6 Limitationen der Studie	46
7 Schlussfolgerung	47
8 Literaturverzeichnis.....	48
10 Lebenslauf	56
11 Publikationsliste	56
12 Danksagung.....	58

Zusammenfassung

Einleitung. Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist der häufigste angeborene zyanotische Herzfehler und geht einher mit einer Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV). Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung der Vorhoffunktion und der atrioventrikulären Interaktion bei Patienten mit korrigiertem Morbus Fallot. Eingeschlossen wurden 20 Patienten, die sich einer chirurgischen Korrektur unterzogen hatten, sowie sieben herzgesunde Kontrollen. Bei allen Patienten bestand als führende residuelle Problematik eine Pulmonalklappeninsuffizienz.

Material und Methoden. Untersucht wurden 20 Patienten und sieben herzgesunde Probanden mittels MRT und Spiroergometrie. Beide Vorhöfe und Ventrikel wurden anhand von Cine-Magnetresonanztomographischer (Cine-MRT) Aufnahmen mittels ViewForum Software® (Philips Healthcare) ausgewertet und die Vorhof- und Ventrikelvolumina aller 25 Phasen pro Herzzyklus mit Hilfe der Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson berechnet. Über Zeit-Volumen-Kurven sowie Volumendurchfluss-Kurven konnten die Füllung und Entleerung von Ventrikeln und Vorhöfen während der einzelnen Phasen des Herzzyklus bestimmt werden. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung von Reservoir-, Conduit-, und Pumpfunktion sowie die Erfassung der zyklischen Volumenänderung auf atrialer Ebene. Mittels 2D-Q-Flow-Analyse im Pulmonalisstamm wurde die pulmonale Regurgitation (PR) quantifiziert. Anhand der vorliegenden MRT-Aufnahmen wurde außerdem die maximale Auslenkung der Atrioventrikularklappenebene (AVPD) zwischen Endsystole (ES) und Enddiastole (ED) gemessen.

Ergebnisse. Bei allen Patienten zeigte sich eine Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) in Form einer mittleren pulmonalen Regurgitationsfraktion von $32,7 \pm 14,7\%$. Im Vergleich zu den Kontrollen waren in der Patientengruppe die enddiastolischen Volumina (EDVs) der rechten Ventrikel (RVs) erhöht und die Ejektionsfraktionen (EFs) beider Ventrikel waren vermindert (alle $P < 0,05$). Die Füllung sowohl des linken Ventrikels (LV) als auch des RV wichen in der frühen Diastole nicht von den Kontrollwerten ab. In der späten Diastole jedoch waren die RV-Füllungsparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert ($P < 0,001$). Die Größe des rechten Vorhofes (RA) war leicht, aber nicht signifikant verringert, wohingegen die zyklische Volumenveränderung als signifikant reduziert gemessen wurde ($P < 0,0001$). Pump- und

Reservoirfunktion des RA waren erniedrigt ($P < 0,05$) und die Conduitfunktion war erhöht ($P < 0,001$). Der linke Vorhof (LA) zeigte eine verringerte Reservoirfunktion und eine reduzierte zyklische Volumenveränderung ($P < 0,05$). Die maximale Exkursion des Trikuspidalklappenringes (TAPSE) war bei den Patienten signifikant verringert ($P < 0,05$), wohingegen die Exkursion des Mitralklappenringes (MAPSE) keine bedeutende Veränderung zeigte. Zwischen RV-EF, TAPSE, RA-Füllung und- Entleerung bestand ein statistischer Wirkzusammenhang (alle $P < 0,05$).

Schlußfolgerung. Bei Fallot-Patienten ist eine moderate Dysfunktion des RV in Systole und Diastole mit einer eindeutig verminderten RA-Funktion vergesellschaftet. Der linke Vorhof ist zu einem geringeren Ausmaß betroffen.

Abstract

Aims. Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common congenital cyanotic heart disease. It comes along with an dysfunctional right ventricle (RV).

Aim of this study was to evaluate atrial function and atrio-ventricular interaction in patients with surgically corrected TOF. Twenty patients after surgical correction and 7 healthy controls were included. All patients had residual pulmonary valve insufficiency (PI) with volume overloaded RV.

Material and methods. Twenty patients and 7 healthy controls were investigated by MRI and Spiroergometry. Atria and ventricles were both evaluated based on cine- MR- images using ViewForum Software® (Philips Healthcare). Atrial and ventricular volumes of all 25 phases during cardiac cycle were calculated by using Simpson's rule. Herefrom filling- and emptying parameters of each phase during cardiac cycle were determined, provided by atrial and ventricular time volume and time volume change curves.

On atrial level additionally reservoir-, conduit- and pump function as well as cyclic volume change were determined. Using 2D-Q-flow-analysis in pulmonary arterie trunk pulmonary regurgitation (PR) was quantified. Further more based on available MRI scans atrioventricular plane displacement (AVPD) between end- systolic (ES) volumes and end- diastolic (ED) volumes were measured.

Results. All patients showed PI in form of mean pulmonary regurgitation fraction of $32,7 \pm 14,7\%$. In the patients compared to controls right ventricular (RV) enddiastolic volumes (EDVs) were increased and ejection fraction of both ventricles were decreased (all $p < 0,05$). Filling of left and right ventricle in early diastole did not differ from control values. However compared to healthy controls late diastolic RV- filling in patients was decreased ($p < 0,001$). The maximal right atrial (RA) size was slightly reduced, while the cyclic volume changes were significantly reduced ($p < 0,0001$). RA pump- and reservoir function were diminished ($p < 0,05$) and conduit function was raised ($p < 0,001$). The left atrium (LA) showed a reduced reservoir function and a reduced cyclic volume change ($p < 0,05$). The maximum of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in patients was significantly reduced ($p < 0,05$), whereas the maximum of

mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) showed no significant difference. There were statistically active connections between RV ejection fraction (EF), TAPSE, and right atrial filling and emptying parameters (all $p < 0.05$).

Conclusion. In TOF-patients moderate systolic and diastolic RV dysfunction is associated with a clearly reduced RA function. The LA is less affected.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund zur phasenabhängigen Funktion des Vorhofes

Eine Hauptaufgabe des rechten Vorhofes ist die Umwandlung des kontinuierlichen venösen Rückflusses in den intermittierenden ventrikulären Füllungsfluss. Die drei Komponenten der Vorhof-Funktion, hier anhand des rechten Vorhofes beschrieben, sind 1) Reservoirfunktion: Blut zu speichern, während die Trikuspidalklappe geschlossen ist, und das gespeicherte Blut freizugeben, wenn sie sich öffnet; 2) Conduitfunktion (Funktion als Leiter): passiver Bluttransfer direkt von den Coronar- und systemischen Venen zum rechten Ventrikel, wenn die Trikuspidalklappe offen ist; und 3) booster Pumpfunktion: Kontraktion des Vorhofes („atrial kick“) in der späten Diastole, um die Entleerung der Vorhöfe und die Füllung des Ventrikels zu vervollständigen (1). Die Vorhofkontraktion unterstützt die Funktion des Ventrikels und ist insbesondere während körperlicher Anstrengung und Krankheitsgeschehen wichtig (2–4).

1.2 Die Fallot'sche Tetralogie

1888 beschrieb Etienne-Louis Fallot in seinem Werk „L'anatomie pathologique de la maladie bleu“ die Anatomie der Fallot'schen Tetralogie und die daraus folgende Pathophysiologie (5). Fallot war jedoch nicht der erste, der auf diesen Herzfehler hinwies. Eine Erstbeschreibung aus dem Jahre 1672 von dem dänischen Mönch und Anatom Niels Stensen (1638-1686) liegt vor. Weitere Beschreiber folgten. Erst Fallot aber stellte die klinisch- pathologische Bedeutung des beschriebenen Herzfehlers heraus. Fallot selbst benutzte den Begriff „Tetralogy of Fallot“ nicht; er bezeichnete die Krankheit als Blausucht (6), „la maladie bleue“ oder „cyanose cardiaque“ (5). Erst 1924 entstand der namensgebende Terminus „Fallot'sche Tetralogie“ nach der Kanadierin Maude Abbott (5–7).

Heute ist die Fallot'sche Tetralogie der wichtigste und häufigste angeborene zyanotische Herzfehler (8,9). Bei multifaktorieller Ätiologie sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen (9,10).

Die Fallot'sche Tetralogie wird anhand von vier verschiedenen anatomischen Merkmalen charakterisiert: 1) Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT), 2) Ventrikelseptumdefekt (VSD), 3) über dem VSD reitende Aorta und 4) rechtsventrikuläre Hypertrophie (11). Aus pathophysiologischer Sicht stehen der große VSD und die Stenose des RVOT mit unterschiedlich ausgeprägter Stenose der Pulmonalarterien initial im Vordergrund (9). Oft haben die Patienten bei Geburt eine adäquate Durchblutung der Pulmonalarterien und entwickeln erst innerhalb der ersten Lebenswochen und Monate eine zunehmende Zyanose (8). Wie andere angeborene Herzkrankheiten wird die Fallot'sche Tetralogie heutzutage meistens mit Hilfe fetaler Echokardiographie pränatal diagnostiziert (8,10). Durch die frühe Diagnosestellung in utero kann die perinatale Versorgung optimal geplant werden (8). Da die Diagnose einer Fallot'schen Tetralogie in Ländern mit gut entwickelter medizinischer Versorgung selten verspätet gestellt wird bzw. rechtzeitig behandelt werden kann, treten zyanotische Anfälle kaum noch auf.

1.3 Chirurgische Behandlung der Fallot'schen Tetralogie

Nach neuesten Entwicklungen werden die meisten Patienten mit TOF im dritten bis sechsten Lebensmonat operiert (7,9). In Ausnahmefällen werden auch Neugeborene von wenigen Lebenswochen operiert (6). Ziele der chirurgischen Korrektur sind der komplette Verschluss des VSD, ein frei durchgängiger RVOT mitsamt einer möglichst kompetenten Pulmonalklappe, somit Schutz von Form und Funktion des RV, sowie langfristig die Risikoverminderung von Arrhythmie und plötzlichem Herztod (12–14). Der VSD wird mit Patch-Material verschlossen, und je nach Notwendigkeit wird die rechtsventrikuläre Ausflussbahn-Obstruktion durch

Pulmonalklappenrekonstruktion, Teilexzision der Pulmonalklappe, Resektion von stenosierender subvalvulärer Muskulatur und/oder durch ein infundibuläre bzw. transannuläre Patch-Erweiterung beseitigt. Wie zu Zeiten von Blalock und Taussig werden noch heute in Ausnahmefällen (bei Frühgeborenen oder ausgeprägter Obstruktion des RVOT mit hypoplastischen Pulmonalgefäßen) zunächst Palliativschritte vorgeschaltet. Mittels aortopulmonaler Shuntanlage wird hierbei das pulmonalarterielle System vor der Korrekturoperation konditioniert (9,15).

Die häufigste Indikation für eine Reoperation ist die Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) (16). Bei ausgewählten Patienten mit einer PI bewährt sich heute (17) das so genannte perkutane Pulmonalklappen Implantationssystem „Melody valve®, Medtronic, USA“, bestehend aus einer internen Jugularvene des Rindes mitsamt seiner nativen Klappe, eingebettet in einen Platinstent (18). Idealerweise wird ein Pulmonalklappenersatz durchgeführt, bevor die RV-Funktion durch die PI und der daraus folgenden RV-Dilatation irreversibel vermindert ist. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für einen Pulmonalklappenersatz konnte bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt werden und bezieht sich auf jeden Patienten individuell (12,19,20). Nach Korrekturoperation und teilweise notwendiger Reintervention liegt die Überlebensrate nach 25 Jahren bei 94%, nach 30 Jahren bei 89% und nach 40 Jahren bei 76%. Die überwiegende Anzahl der Patienten fühlt sich subjektiv wohl und ist ausreichend leistungsfähig, 95% sind nach 30 Jahren in den NYHA-Klassen I und II (9).

1.4 Anatomisch und funktionale Spätkomplikationen nach Fallot- Korrektur

Dank der modernen Medizin überleben heutzutage die meisten Fallot- Patienten die frühe chirurgische Korrektur und durchlaufen eine im wesentlichen normale Kindheit (6). Die meisten Kinder zeigen nach der kompletten Korrektur einen unkomplizierten postoperativen Verlauf und können innerhalb einer Woche nach OP entlassen werden. Nur bei wenigen entsteht trotz adäquater Reparatur, bei Erhalt der biventrikulären systolischen Funktion, ein „low cardiac output syndrome“. Echokardiographische Untersuchungen weisen bei diesen Patienten eine sogenannte „restriktive Physiologie“ des RV auf (21), welche vom Grad der intraoperativen Myokardschädigung abhängt (22).

Auch lang bestehende hypoxische Verhältnisse, wie sie bei zunächst palliativ behandelten Kindern vorkommen können, führen zu einer Degeneration der Kardiomyozyten und somit zu einer interstitiellen Fibrose. Myokardiale Dysfunktion und ventrikuläre Arrhythmien werden hierdurch begünstigt (23).

Während früher, zu Beginn der Korrekturoperationen, die Reststenose gefürchtet und die PI großzügig toleriert wurde, so gilt heute die richtige Balance zwischen tolerabler Reststenose und

milder PI als Garant für gute Langzeitergebnisse (9). Die Erweiterung des obstruierten RVOT führt oft zu einem Verlust der Pulmonalklappenintegrität und somit zu einer höhergradigen PI (24–26). Stenosen in der Pulmonalisbifurkation bzw. in den Pulmonalarterien verstärken den Grad der PI (9). Das PI- Volumen wird zumeist durch das Ausmaß der Pulmonalklappenundichtigkeit, die nach Korrektur der Tetralogie häufig groß ist, sowie durch die Kapazität der Pulmonalarterien (27) und die Dauer der Diastole bestimmt.

Zum Zeitpunkt der Korrektur- OP ist der RV hypertrophiert und seine Compliance erniedrigt. Nach der Korrektur- OP ist daher die PI trotz relativ großer Pulmonalklappenundichtigkeit zunächst gering. Das liegt auch an den noch hypoplastischen Pulmonalarterien, die aufgrund des niedrig normalen Durchmessers noch wenig Kapazität aufweisen. Zum anderen wird bei erhöhter Herzfrequenz die Dauer der Diastole verkürzt (14). Da mit dem Alter die Herzfrequenz abnimmt und somit die Länge der Diastole zunimmt, kommt es zu einer stetigen Zunahme der PI (14,26). In der Kindheit kann eine schwere PI noch gut toleriert werden, wohingegen eine chronische PI im Langzeitverlauf schädigende Effekte auf die Funktion des RV und auf die kardiale Arbeitskapazität hat. Die Gefahr für das Auftreten von Arrhythmien und plötzlichem Herztod steigt (14).

Neben der PI können auch residuelle Shunts über das operierte Ventrikelseptum eine nicht unerhebliche Volumenbelastung des RV bedeuten. Die Shuntmenge sollte quantifiziert werden und, bei Bedarf, möglichst der kathetergestützte Verschluss mittels VSD-Okkluder erwogen werden (9). Zusätzlich zu der sehr häufig auftretenden PI führen die genannten chirurgischen Eingriffe aufgrund von Narbenbildung und fibrotisch gewordenen Myokardarealen oft zu Akinesien und Dyskinesien des RVOT und zu Erregungsfortleitungsstörungen (28). Ventrikuläre Tachykardien sind für eine erhebliche Morbidität und für den plötzlichen Herztod (>5% nach 35 Jahren) verantwortlich (9).

Studien haben ergeben, dass eine „isolierte“ RV Volumenbelastung über 3 bis 4 Jahrzehnte toleriert werden kann und eine Elimination der Volumenbelastung innerhalb dieser Zeit zu einer totalen Rehabilitation der ventrikulären Funktion führen kann (14,29). Bleibt die Volumenbelastung unbehandelt, so führt dies schließlich zu fortschreitenden Symptomen und unvollständiger Erholung der systolischen und diastolischen Funktion des RV (1,14,30–32). Das Verhältnis von Masse zu Volumen nimmt ab, das endsystolische Volumen (ESV) nimmt zu, während die myokardiale Kontraktilität und somit die biventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) (26,33,34) abnehmen. Aufgrund zurückbleibender OP-Narben im Vorhof und Perikard zeigen Fallot-Patienten im Verlauf nach chirurgischer Korrektur eine verschlechterte RA- und RV

Funktion. Patienten hingegen, die bei isolierter Pulmonalklappenstenose nach Ballonangioplastie ohne weitere Folgeoperationen eine PI aufweisen, zeigen im Verlauf nahezu normale Werte. Riesenkampff et al. folgern, dass wahrscheinlich nicht die hydrodynamischen Effekte einer PI allein der einzige Grund für eine atriale Dysfunktion sind (35).

Wegen der Komplexität des Herzfehlers mit sehr variablen Verläufen und dem Auftreten von Komplikationen Jahrzehnte nach der chirurgischen Korrektur ist eine kompetente interdisziplinäre Nachsorge für Patienten mit operierter TOF zwingend. Jährliche Nachuntersuchungen sind erforderlich, in Abhängigkeit von den individuellen Befunden auch häufiger (9). Dank der verbesserten Überlebensraten steigt die Anzahl an erwachsenen Patienten mit chirurgisch korrigierter Fallot'scher Tetralogie stetig an (7).

1.5 Die diagnostische Rolle der kardialen Magnetresonanztomographie

In den letzten 20 Jahren entwickelte sich die kardiale Magnetresonanztomographie (KMRT) zur Bildgebung der Wahl, um die anatomischen und funktionalen Spätkomplikationen bei Patienten mit korrigiertem Fallot zu beurteilen (36). Obwohl neuerdings auch die Echokardiographie zur Bestimmung von RV-Funktion und -Größe eingesetzt werden kann, so bleibt insbesondere zur postoperativen Verlaufskontrolle die KMRT als nicht invasives diagnostisches Mittel weiterhin der Goldstandard (20,34,37). Neben Ventrikelfunktion und Ausmaß der postoperativen PI können aufgrund des weiten Blickfeldes außerdem potentielle Stenosen des RVOT und der Pulmonalarterien sicher untersucht und vermessen werden (38). Insbesondere die Quantifizierung der Ventrikelgrößen bzw. -Volumina zu bestimmten Phasen des Herzzyklus, typischerweise in Endsystole und Enddiastole, mit Berechnung der Ejektionsfraktion geben wertvolle Informationen in Bezug auf Prognosestellung und das Management für Patienten mit angeborenem Herzfehler bzw. Patienten mit korrigiertem Morbus Fallot (14,36,38).

1.6 Bisherige Studienlage

Viele Studien befaßten sich bereits mit den Langzeitfolgen nach Fallot- Korrektur. Forschungsgruppen um Gatzoulis, Davlourous und andere untersuchten die progressive Vergrößerung sowie Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) bei PI, bzw. Obstruktion über dem rekonstruierten Ausflusstrakt und den Pulmonalarterien (12,34). In früheren Studien um Hui und Geva, später auch um Bodhey und Tzemos konnte gezeigt werden, dass der RV in seiner Antwort auf chronische Überlastung nicht als einzelne Einheit angesehen werden kann. Aber nicht die rechtsventrikuläre Dysfunktion allein, sondern auch die Auswirkung der RV-Belastung auf die linksventrikuläre- und atriale Funktion müssen berücksichtigt werden (28,37,39–43). Geva et al. wiesen bereits im Jahre 2004 in ihrer kMRT- geführten Studie eine enge lineare Korrelation zwischen EF von RV und LV bei Patienten mit korrigiertem Morbus Fallot auf (37). Die LA-Funktion bei unterschiedlichsten Einflüssen, wie z.B. Alterung (44), LV-Dysfunktion (45–47) sowie krankhaften Veränderungen der Aorta oder der Mitralklappe, wurden untersucht und beschrieben.

Die einzelnen Komponenten der RA-Funktion wurden im Rahmen von Pulmonalarterienbanding am Tier oder bei pulmonaler Hypertension am Menschen untersucht (29,48,49).

Hui und Kollegen waren die erste Gruppe, die in einer echokardiographischen Studie bei Fallot-Patienten die späte aktive Entleerung des RA, den so genannten „atrial kick“ untersuchten (39). Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie ist die Datenlage zur Interaktion zwischen RV und RA bei Patienten mit Morbus Fallot sehr beschränkt. Sowohl die phasenabhängige RA-Füllung als

auch die einzelnen Parameter der RA-Entleerung wurden bei Fallot- Patienten mit einer Dysfunktion des RV bis dato nicht untersucht.

Folglich wurde die vorliegende Studie ausgearbeitet, in der sowohl phasenabhängige atriale und ventrikuläre Funktionen als auch atrio-ventrikuläre Interaktionen bei Patienten mit korrigiertem Morbus Fallot per MRT untersucht wurden.

2 Zielsetzung der Promotionsarbeit

Um zu klären wie Vorhöfe und Ventrikel nach Fallot-Korrektur interagieren, werden alle vier Kompartimente mittels MRT gestützter volumetrischer Analysen über den gesamten Herzzyklus hinweg untersucht. Frühere Studien besagen, dass die Funktion des RV abnimmt, welche Rolle aber der RA hierbei übernimmt, ist unklar. Die vorliegende Studie soll unter anderem folgende wesentliche Fragen näher untersuchen:

1. Welche Rolle nehmen die Vorhöfe in Bezug auf die ventrikuläre Dysfunktion ein bzw. wie verhalten sich die atriale Reservoir-, Conduit- und Pumpfunktion („atrial kick“)?
2. Reagieren die Vorhöfe anders bei einem vornehmlich druckbelasteten Ventrikel als bei einem überwiegend volumenbelasteten Ventrikel?
3. Gibt es eine Funktionseinschränkung auf AV-Klappenebene und steht diese im Zusammenhang mit der Vorhoffunktion?
4. Wie vollzieht sich die phasenabhängige Füllung bzw. Entleerung der Vorhöfe und Ventrikel in Systole sowie Früh- und Spätdiastole?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Insgesamt konnten 20 asymptomatische Patienten (NYHA- = *New York Heart Association-Klasse I*), im Alter von $19,5 \pm 8,9$ Jahre, davon 8 männliche und 12 weibliche, alle kaukasischer Abstammung mit chirurgisch korrigierter Tetralogie, in die Studie eingeschlossen werden. Die im Rahmen der Studie durchgeführten MRT-Untersuchungen fanden $14,6 \pm 5,3$ Jahre nach der Korrektur- OP statt (Tabelle 1). Außerdem eingeschlossen wurden 7 herzgesunde Probanden, im Alter von $24,6 \pm 8,7$ Jahren, von denen 4 männlich und 3 weiblich waren.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethik Kommission genehmigt, und von allen Teilnehmern bzw. deren Erziehungsberechtigten lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie vor.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip aus der Datenbank eines der Zentren des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler (KN-AHF), ausgewählt. Alle Patienten sind im Rahmen der allgemeinen Kompetenznetzvisiten magnetresonanztomographisch, echokardiographisch und elektrokardiographisch voruntersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem chirurgisch korrigierten Morbus Fallot mit Sinusrhythmus im Elektrokardiogramm und ohne weitere kardiale Vorerkrankungen.

Ausschlusskriterien waren: 1) eine vorhandene Mitralklappeninsuffizienz und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz höher als Grad I, gemessen in echokardiographischen Untersuchungen sowie 2) schwerwiegende Stenosen (> 65 mmHg) des RVOT und der Pulmonalarterien. Der Schweregrad der Stenosen wurde anhand der Morphologie und anhand eines erhöhten RV systolischen Spitzendruckes (RVSP) ermittelt. Der RVSP wurde anhand der Regurgitation über die Trikuspidalklappe mittels Echokardiographie bestimmt.

3.1.2 Tabellarische Gegenüberstellung der Kontroll- und Patientengruppe

Tabelle 1: Charakteristika der Kontroll- und Patientengruppe

	gesunde Kontrollen (n=7)	Patienten (n=20)
Anzahl	7	20
männlich/weiblich (n)	4/3	8/12
Alter bei Studieneinschluss (in Jahren)	24.6 ± 8.7	19.5 ± 8.9
BSA (m ²)	1.86 ± 0.28	1.57 ± 0.29*
HF (SPM)	63.4 ± 9.0	74.4 ± 12.1*
QRS - Dauer (ms)	92.3 ± 9.5	141.1 ± 24.6*
pulmonale RF (%)	2.06 ± 1.65	32.7 ± 14.7*
RVSP (mmHg)	nicht verfügbar (n.a.)	40.1 ± 14.8
VO ₂ max. (ml/min/kg)	34.6 ± 6.7	26.8 ± 7.2*
vorangegangene Palliativoperationen (n)	n.a.	10
Zeit nach Korrektur Operation (in Jahren)	n.a.	14.6 ± 5.3
wiederholte Operationen (n)	n.a.	4
Homo-/Heterograft (n)	n.a.	9

Im Rahmen der ersten chirurgischen Korrektur- OP wurde bei (n= 9) Patienten ein transannulärer Patch eingesetzt, (n = 2) Patienten erhielten keinen Patch und bei (n = 9) Patienten wurde ein Klappenconduit eingesetzt. Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung; *Signifikante Unterschiede, verglichen mit den Daten der Kontrollen (P < 0,05); *BSA*, Körperoberfläche; *HF*, Herzfrequenz; *SPM*, Schläge pro Minute; *VO₂ max.*, maximale Sauerstoffaufnahme.

3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Beschreibung des MRT- Gerätes, der Untersuchungsmethode und der Scan Parameter

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1.5-T Scanner (Release 2.6, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), (Abbildung (Abb.) 1) unter Verwendung einer kardialen Spule (*Surface Array Coil*) durchgeführt.

Die das gesamte Herz einschließenden bewegten Aufnahmen wurden in axialer Schnittführung EKG-getriggert mittels *steady state free precession* (SSFP)-Technik in Atemanhaltetechnik angefertigt. Die Scan-Parameter waren folgende: 25 Phasen pro Herzzyklus, TR/TE (*repetition und echo time*) = möglichst kurz, flip-Winkel 60 Grad, Schichtdicke 6 mm, Abstand zwischen den Schichten = 0 mm, FOV (*field of view*) 280-400 x 220-320 mm und matrix = 140-212 x 160-246 mm, daraus resultierend eine Auflösung von 1,4 x 1,4 x 6 mm³. Der Blutfluss wurde mittels *through-plane velocity-encoded cine magnetresonanz imaging* (MRI) im Pulmonalis-Stamm etwas oberhalb der Pulmonalklappe gemessen. Die Scan Parameter waren: TR/TE = 5,1/3,0 ms, flip- Winkel = 15°, und *encoded velocity* = 200-400 cm/s (50).



Abbildung 1: 1,5 Tesla MRT-Gerät im DHZB

(DHZB: Deutsches Herzzentrum Berlin)

3.3 Belastungsuntersuchung mittels Spiroergometrie

Die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung ermöglicht eine nichtinvasive Leistungsbewertung, die in Ergänzung zur echokardiographischen und kernspintomographischen Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens vor allem für die Verlaufsbeobachtung von Bedeutung ist. Die Stärke dieser Methode liegt in einer Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit durch die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme, die eng mit der maximalen kardialen Auswurfleistung korreliert. Zur Bestimmung der objektiven Belastbarkeit wird nach standardisiertem Protokoll eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Spiroergometrie durchgeführt. Bestimmt werden sollen die maximale Leistung (W/kg) sowie die maximale Sauerstoffaufnahme. Außerdem erfolgt nach Möglichkeit zu 3 Zeitpunkten eine Blutgasanalyse (nach Studienprotokoll vom 17.01.2005, Version 1.6., Fallot-Tetralogie-Beobachtungsstudie des kompetenznetz-ahf).

Spiroergometrie auf dem Fahrrad

Begonnen wird mit einer Leistung von 0,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht (Watt/kg KG). Alle 2 Minuten erfolgt eine Steigerung um 0,5 Watt/kg KG. Abgebrochen wird die Untersuchung sobald in der spiroergometrischen Gasanalyse für die Dauer von 30 Sekunden eine gleichbleibende Sauerstoffaufnahme, im Sinne einer Ausbelastung, auffällt. Es folgt die Erhebung verschiedener Parameter in Ruhe und bei Ausbelastung.

Für die vorliegende Studie wurden die Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) herangezogen (nach Studienprotokoll vom 17.01.2005, Version 1.6., Fallot-Tetralogie-Beobachtungsstudie des kompetenznetz-ahf).

3.4 Prozedur

Bei 11 Testpersonen (8 Patienten und 3 Probanden) erfolgten die diagnostischen Maßnahmen, MRT Aufnahmen (4.2.) und Spiroergometrie (4.3.), innerhalb eines Tages. Sieben Testpersonen (3 Patienten und 4 Probanden) wurden innerhalb einer Woche untersucht. Die restlichen 9 Patienten wurden innerhalb eines Monats beurteilt.

3.5 Auswertung der MRT-Bilder

Zur Auswertung aller MRT-Bilder wurde die Software ViewForum (release 5, 1V1L2 SP3, Philips Medical Systems) verwendet.

3.5.1 Volumetrie von Vorhöfen und Ventrikeln

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zur Volumenanalyse die endokardialen Konturen beider Ventrikel und beider Vorhöfe in jeder das Herz abbildenden Schicht und jeder Phase des Herzzyklus manuell umfahren (Abb. 2). Danach wurden die Volumina jedes der vier Kompartimente in jeder der 25 Phasen von der Software (View Forum®) mit Hilfe der Simpson-Regel (51), durch Addition der Volumina der einzelnen Schichten berechnet. Sowohl das linke als auch das rechte Herzohr wurden in die Volumenmessung der Atrien mit einbezogen. Die obere und untere Hohlvene sowie der Sinus Coronarius als auch die Pulmonalvenen wurden an dem Übergang zum Vorhof ausgeschlossen.

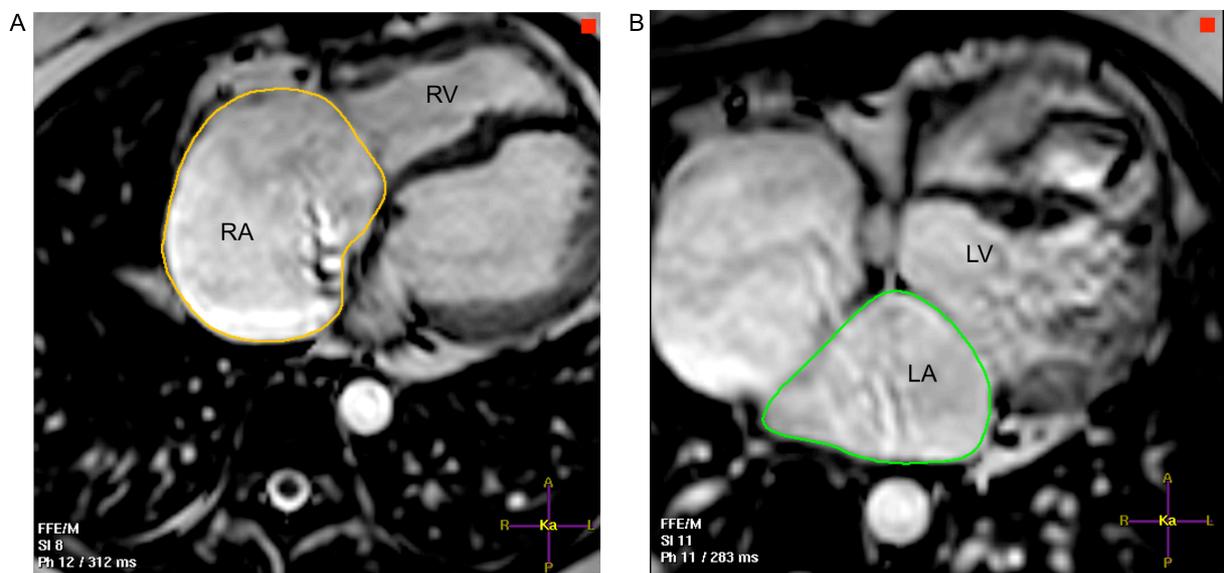


Abbildung 2 A, B: Dargestellt sind zwei exemplarische Beispiele der Vorhofvolumetrie. (A) Kontur des RA während der ventrikulären Systole; (B) Kontur des LA während der ventrikulären Systole.

Um interindividuelle Messunterschiede zu vermeiden, wurden die Volumetrien konsequent von nur einer geschulten Person durchgeführt.

Für den RV und den LV wurden folgende Standardparameter bestimmt: Enddiastolisches Volumen (EDV) und endsystolisches Volumen (ESV); rechnerisch die Ejektionsfraktion (EF) = $(EDV-ESV)/EDV$ und das Schlagvolumen (SV) = $EDV-ESV$. Alle bestimmten Volumina wurden durch die Körperoberfläche in m^2 dividiert.

Neben diesen Standardparametern wurden für alle vier Kompartimente des Herzens Zeit-Volumenkurven erstellt (Abb. 3).

3.5.2 Quantifizierung und Visualisierung der Vorhoffunktion

Mittels einer Zeit-Volumenkurve (Abb. 3) erfolgte die graphische Darstellung der Vorhoffunktion im Herzzyklus. Hierbei bezieht sich das jeweilige Vorhofvolumen in ml auf jeweils eine der insgesamt 25 Phasen des Herzzyklus. Um die Funktion der Vorhöfe qualitativ erfassen zu können, wurden auf den Herzzyklus bezogen folgende Parameter bestimmt (Abb. 3):

1. Das größte Vorhofvolumen (Vol.max.) und das kleinste Vorhofvolumen (Vol. min.),
2. Die Volumenveränderung des Vorhofes innerhalb eines Herzzyklus (*cyclic volume change*).
3. Das kleinste Vorhofvolumen der mittleren Diastole (*Vol. min. of mean diastole*) und das größte Vorhofvolumen der mittleren Diastole (*Vol. max. of mean diastole*).
4. Das Reservoir-, Conduit- und Pumpvolumen.
5. Füllungs Fraktion und Entleerungs Fraktion.

ad 1. **Vol.max. und Vol.min.** (Abb. 3) beziehen sich jeweils auf die maximale bzw. die minimale Größe (Volumen) des Vorhofes während einer ganzen Herzaktion bzw. eines Herzzyklus. Diese beiden Volumina werden zur Berechnung der *cyclic volume change* sowie des atrialen Reservoir- und Pumpvolumens benötigt.

ad 2. **Cyclic volume change** (Abb. 3) errechnet sich aus der Differenz zwischen Vol. max und Vol. min des Vorhofes.

ad 3. **Vol.min. der mittleren Diastole** und **Vol.max der mittleren Diastole** (Abb. 3) beziehen sich jeweils auf die maximale beziehungsweise (bzw.) minimale Vorhofgröße (Vorhofvolumen) im zeitlich mittleren Teil der Diastole. Diese Parameter dienen als weitere Komponente, neben Vol.max. und Vol.min., zur Berechnung des atrialen Reservoir- und Pumpvolumens.

ad 4. Das **Reservoirvolumen** wurde berechnet indem *Vol. min. of mean diastole* von Vol.max subtrahiert wurde (Abb. 3) (2,52). Das **Pumpvolumen** wurde bestimmt, indem Vol.min von *Vol.max of mean diastole* subtrahiert wurde (Abb.3). Das **Conduitvolumen** ergab sich durch Subtraktion der Summe von Reservoir- und Pumpvolumen vom effektiven Schlagvolumen (S_{Ve}) des LV (Abb. 3).

ad 5. **Die totale atriale Füllungsfraktion (total atrial filling fraction)** wurde berechnet, indem die zyklische Volumenveränderung durch das Vol.max dividiert und mit 100 multipliziert wurde.

Auch hier wurden alle Volumina durch die Körperoberfläche dividiert.

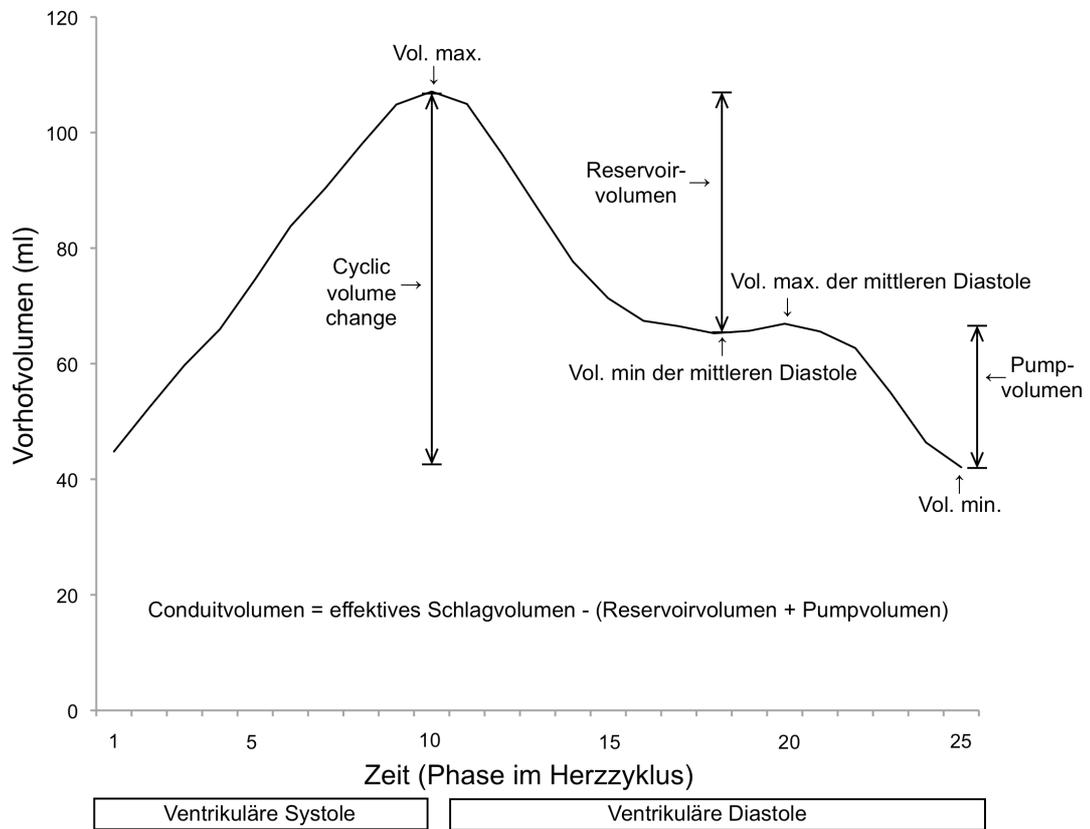


Abbildung 3: Dargestellt ist die Vorhoffunktion. Die Abbildung zeigt exemplarisch anhand eines Probanden die atriale Zeit-Volumenkurve mit Arbeitsleistungs- und Funktionsprofil des Vorhofes. Reservoirvolumen, Pumpvolumen und die zyklische Volumenveränderung wurden anhand atrialer Volumina zu bestimmten Zeitpunkten berechnet. Das Conduitvolumen, welches das Volumen beschreibt, das den Vorhof durchfließt ohne eine atriale Volumenveränderung zu verursachen, wurde berechnet, indem die Summe aus Reservoir- und Pumpvolumen vom effektiven Schlagvolumen des LV subtrahiert wurde.

3.5.3 Quantifizierung der phasenabhängigen Füllung und Entleerung von Ventrikeln und Vorhöfen

Untersucht wurden die Volumenveränderungen beider Vorhöfe und beider Ventrikel pro Phase über die Zeit eines Herzzyklus. Zur graphischen Darstellung wurden Volumendurchflusskurven (Abb.6 und 7) wie folgt erstellt:

Beispiel für eine Phase der insgesamt 25 Phasen:

$(\text{Volumen (ml) von Phase 3}) - (\text{Volumen (ml) von Phase 4}) \times 1000 : 70 \text{ ms} = \text{Volumendurchfluss (ml/s) pro Phase}$

In den Randbereichen um Phase 1 und Phase 25:

$(\text{Volumen (ml) von Phase 1}) - (\text{Volumen (ml) von Phase 2}) \times 1000 : 35 \text{ ms}$

Mittels der graphischen Darstellung des phasenabhängigen Volumendurchflusses (Abb.6 und 7), welche an die Arbeit von Helbing et al. (53) anknüpfen, wurden folgende Parameter generiert:

Zu den Ventrikeln

1. Das frühe Peak der Füllungsrate (EPFR= *early peak filling rate*) als Maß der maximalen ventrikulären Volumenzunahme gemessen in ml/s in der frühen Diastole.
2. Die frühe Füllungsfraktion (EFF= *early filling fraction*) als die ventrikuläre Volumenzunahme im ersten Drittel der Diastole gemessen in Prozent vom ventrikulären SV.
3. Das späte Peak der Füllungsrate (LPFR= *late peak filling rate*) als Maß für die maximale ventrikuläre Volumenzunahme gemessen in ml/s in der späten Diastole.
4. Die späte Füllungsfraktion (LFF= *late filling fraction*) als die ventrikuläre Volumenzunahme in Prozent, während der späten Diastole, nach dem Auftreten der atrialen Kontraktion, in Prozent vom ventrikulären SV.

Zu den Vorhöfen

1. Das frühe Peak der Entleerungsrate (EPER= *early peak emptying rate*) als Maß für die maximale atriale Volumenabnahme gemessen in ml/s in der frühen Diastole.
2. Die frühe Entleerungsfraktion (EEF= *early emptying fraction*) als die atriale Volumenabnahme während des ersten Drittels der Diastole gemessen in Prozent des *cyclic volume change*.

3. Das späte Peak der Entleerungsrate (LPER = *late peak emptying rate*) als Maß für die maximale atriale Volumenabnahme gemessen in ml/s in der späten Diastole während der atrialen Kontraktion.
4. Die späte Entleerungsfraction (LEF = *late emptying fraction*) als die atriale Volumenabnahme während der atrialen Kontraktion gemessen in Prozent des *cyclic volume change*.

3.5.4 Quantifizierung und Visualisierung des Conduitvolumens

Zur graphischen Darstellung der Conduitfunktion (Abb. 8) wurde das Conduitvolumen für jede diastolische Phase (t) des Herzzyklus für LA und RA nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{LA Conduitvolumen } (t) \text{ (in ml)} = [\text{LV}(t) - \text{LVESV}] - [\text{LA Vol}_{\text{max}} - \text{LA}(t)]$$

$$\text{RA Conduitvolumen } (t) \text{ (in ml)} = [\text{RV}(t) - \text{RVESV}] - [\text{RA Vol}_{\text{max}} - \text{RA}(t)] - \text{PR}(t)$$

Hierbei entsprechen $\text{LV}(t)$ und $\text{RV}(t)$ den LV und RV Volumina während einer bestimmten Phase des Herzzyklus t , LVESV und RVESV beschreiben die endsystolischen Volumina des LV und des RV, $\text{LA}(t)$ und $\text{RA}(t)$ entsprechen den LA und RA Volumina während der entsprechenden Phase t des Herzzyklus, und $\text{PR}(t)$ stellt das Volumen der pulmonale Regurgitation während der entsprechenden Phase t des Herzzyklus dar.

Die Phase t des Herzzyklus bezieht sich immer auf die selbe diastolische Phase des Herzzyklus bei jedem untersuchten Subjekt. Die Zeitpunkte der größten und kleinsten Volumina der Vorhöfe und der Kammern wurden für jedes Subjekt individuell bestimmt.

3.5.5 Flussmessung im Truncus pulmonalis

Durch Erfassung des antegraden und retrograden Flusses während eines Herzzyklus kann mittels 2D-Q-Flow-Analyse eine Pulmonalklappeninsuffizienz in Prozent des Schlagvolumens angegeben werden. Diese wird auch als Regurgitationsfraktion angegeben (54). In Abwesenheit von Shuntverbindungen können Klappenregurgitationen auch durch MR-Volumetrie des rechten und linken Ventrikels und Messung des Unterschiedes der Schlagvolumina berechnet werden. In der Praxis birgt dieses Verfahren jedoch mehr Ungenauigkeit als die Berechnung über die quantitative Flussanalyse (54), weshalb im Rahmen der vorliegenden Studie zur Bestimmung der pulmonalen Regurgitationsfraktion die 2D-Q-Flow-Analyse angewendet wurde.

Zur Bestimmung des 2D-Q-Flows im Truncus pulmonalis (Abb. 4) wurden die Konturen des Gefäßes in jeder der 35 Phasen pro Herzzyklus manuell umfahren (55).

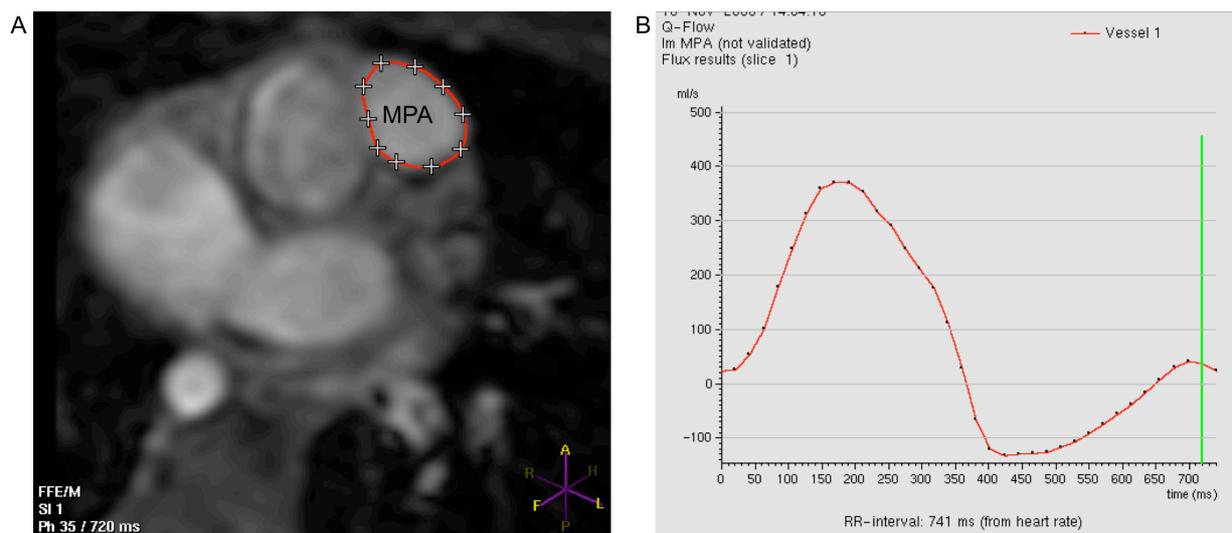


Abbildung 4 A, B : Umfahren des Pulmonalisstammlumens im Querschnitt (A), resultierende Pulmonalisflusskurve mit deutlichem Insuffizienzvolumen (B). *MPA*, Main pulmonal artery (dt. =Pulmonalisstamm).

3.5.6 Messung der Atrioventrikularklappenringexkursion

Die Bestimmung der maximalen Exkursion des Atrioventrikularklappenringes „Atrioventricular Plane Displacement“ (AVPD) soll Einblicke in die Ventrikelbeweglichkeit während des Herzzyklus gewähren und dadurch Rückschlüsse auf die damit verbundene Ventrikelfüllung- und Entleerung ermöglichen. In Anlehnung an die Arbeit von Carlsson et al. (56) wurde die Messung anhand des vorhandenen MRT-Bildmaterials wie folgt durchgeführt (Abb. 5) :

Messung Nr. 1:

In der ventrikulären Enddiastole (ED, Abb. 5A) wird eine Strecke a) durch die Trikuspidalklappenebene gelegt. Durch den Mittelpunkt der Strecke a) wird über den Gesamtdurchmesser vom Ventrikelapex bis zur Vorhofwand, eine Strecke b) gelegt. Der Vorhofdurchmesser c) wird von der Vorhofwand zum Mittelpunkt von Strecke a) gemessen. Der Ventrikeldurchmesser d) wird wie folgt berechnet:

Ventrikeldurchmesser d) = Gesamtdurchmesser b) - Vorhofdurchmesser c)

Messung Nr. 2:

Die Messung erfolgt identisch zur Messung 1 allerdings in der ventrikulären Endsystole (ES, Abbildung 5B):

Ventrikeldurchmesser d) = Gesamtdurchmesser b) - Vorhofdurchmesser c)

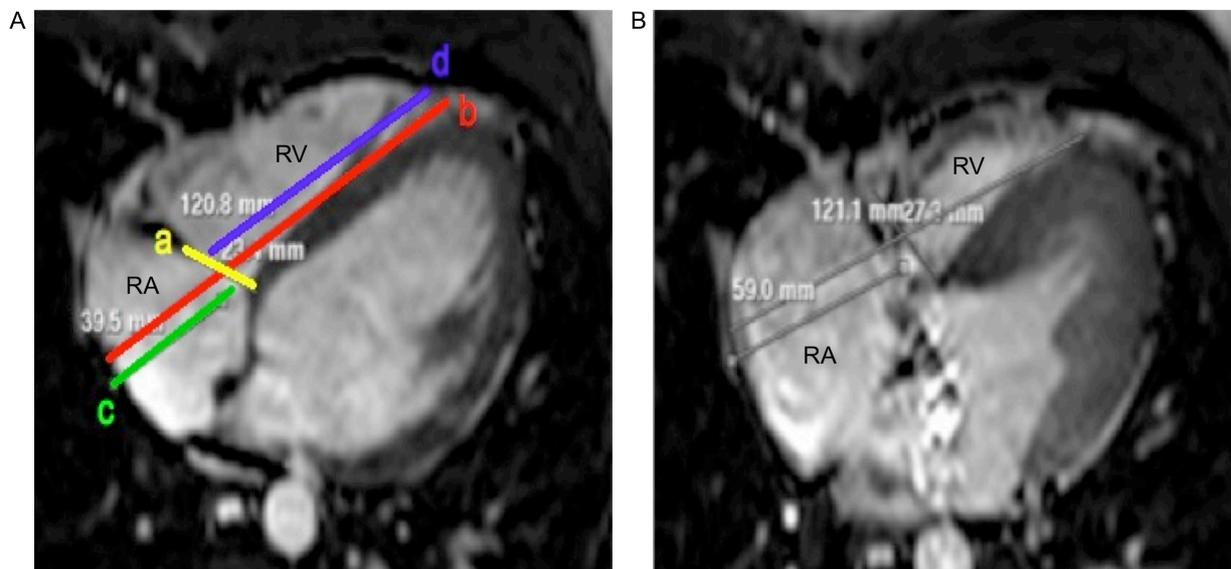


Abbildung 5 A, B: Bestimmung der AVPD, Atrioventricular Plane Displacement (dt. =Atrioventrikularklappenringexkursion) am Beispiel der Trikuspidalklappe; (A) Ausmessen der Diameter in der ventrikuläre Enddiastole, (B) Ausmessen der Diameter in der ventrikuläre Endsystole.

Von dem enddiastolischen Ventrikeldurchmesser wird der endsystolische Ventrikeldurchmesser subtrahiert und es ergibt sich die Strecke um die sich die AV-Klappe zwischen ED und ES bewegt. Diese Strecke in Prozent des Gesamtdurchmessers ergibt die AVPD.

3.6 Statistische Auswertung und graphische Aufarbeitung

Die Parameter der atrialen und ventrikulären Funktion wurden in Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt und die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden mit Hilfe des „Student’s t-test“ für verschiedene Varianten herausgearbeitet. Der Zusammenhang verschiedener Variablen wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) bestimmt. Er beinhaltet eine Prüfung der Null Hypothese, welche zeigt, dass zwei Werte unabhängig von einander sind und nicht linear von einander abhängen. Mit Hilfe des SPSS®-Programms für Windows (Version 17.0) und Microsoft® Excel® für Mac 2008 wurden die Daten ausgewertet und die statistischen Abbildungen angefertigt. P -Werte $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet. Die Programme iDraw (Version 2.3.1) copyright© 2002-2013 Indeco inc. und Microsoft® PowerPoint für Mac 2008 dienten zur graphischen Aufarbeitung der Abbildungen.

4 Ergebnisse

Alle Patienten hatten einen volumenbelasteten RV (Tabelle 2) mit einer mittleren pulmonalen Regurgitationsfraktion von $32,7 \pm 14,7\%$ und eine milde Druckbelastung des RV mit einem mittleren RV Spitzendruck von $40,1 \pm 14,8$ mmHg (Tabelle 1).

Abhängig vom Typ der chirurgischen Korrektur unterschied sich die pulmonale Regurgitationsfraktion. Bei $n = 9$ Patienten mit Homograft betrug die Regurgitationsfraktion $24,5 \pm 8,9 \%$, während $n = 11$ Patienten ohne Homograft eine Regurgitation von $36,4 \pm 16,9 \%$ hatten. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war mit $p = 0,06$ statistisch nicht signifikant.

Die Herzfrequenz der Patienten war signifikant erhöht ($P < 0,05$) (Tabelle 1). Neunzehn Patienten hatten im Elektrokardiogramm (EKG) einen kompletten Rechtsschenkelblock, während ein Patient einen unvollständigen Rechtsschenkelblock aufwies. Die maximale Sauerstoffaufnahme war bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert ($P < 0,05$) (Tabelle 1).

4.1 Reaktion der Vorhöfe auf einen vornehmlich druck-/ volumenbelasteten RV

Neun Patienten wiesen mit einem RVSP von $54,1 \pm 10,0$ mmHg und einer RF von $24,1 \pm 8,0 \%$ eine vermehrte Drucklast des RV auf, während 11 Patienten mit einem RVSP von $28,6 \pm 3,5$ mmHg und einer Regurgitationsfraktion von $36,7 \pm 17,1 \%$ einen vorwiegend volumenbelasteten RV aufwiesen.

Acht von den 9 Patienten mit vermehrter Drucklast hatten zum Zeitpunkt der MRT Messung bereits ein Klappenconduit (Homograft/ Heterograft) erhalten. Ein Patient aus der vorwiegend volumenbelasteten Gruppe hatte ebenfalls zum Zeitpunkt der Messung bereits ein Klappenconduit erhalten.

4.2 Phasenabhängige Funktionen der Ventrikel

4.2.1 Rechter Ventrikel

Sowohl das ESV als auch das EDV waren im Vergleich zu den Kontrolle hoch signifikant vergrößert ($P < 0,005$ und $P < 0,005$; Tabelle 2). Die Ejektionsfraktion war hoch signifikant reduziert ($P < 0,005$; Tabelle 2), wobei das absolute SV im Vergleich zu den Kontrollen keinen relevanten Unterschied aufwies. Bei relevanter PI war der Herzindex bei den Patienten signifikant erhöht ($P < 0,005$; Tabelle 2).

In der frühen Diastole, bezogen auf das erste Drittel der Diastole, gab es keine signifikanten Veränderungen der Ventrikelfüllung, die in Abbildung 6B anhand des Volumendurchsatzes zu bestimmten Zeitpunkten (Phasen) im Herzzyklus dargestellt wurde. In der späten Diastole hingegen, beginnend mit dem „atrial kick“, waren die „ peak filling rate“ und die „filling fraction“ signifikant abgeschwächt ($P < 0,05$ und $P < 0,005$; Tabelle 2 und Abb. 6 B).

4.2.2 Linker Ventrikel

Die linken Ventrikel der Patientengruppe wiesen ein geringfügig kleineres EDV im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ($P = 0,75$; Tabelle 2). Die ESVs der Patientengruppe waren vergrößert ($P = 0,09$; Tabelle 2), und die EF war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert ($P < 0,05$). Bei signifikant erhöhter Herzfrequenz und signifikant verringertem SV war der Herzindex im Vergleich zu den Kontrollen gleich. In der frühen Diastole waren keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Parameter der Ventrikelfüllung zu beobachten. In der späten Diastole hingegen war bei den Patienten die „late filling fraction“ signifikant vermindert ($P < 0,05$; Tabelle 2 und Abbildung 6 D).

Im folgenden werden die Ergebnisse zur grundlegenden Ventrikel- Funktion (Tabelle 2) und zur speziellen Funktion anhand phasenabhängiger Darstellungen der Ventrikelfüllung in Früh- und Spätdiastole dargestellt.

Tabelle 2. Größe und Funktion des RV und des LV

	RV		LV	
	Kontrollen	Patienten	Kontrollen	Patienten
Allgemeine Parameter				
EDV (ml/BSA)	102.0 ± 17.4	135.2 ± 27.9*	88.3 ± 5.6	87.1 ± 13.9
ESV (ml/BSA)	45.6 ± 11.1	70.7 ± 17.2*	31.8 ± 5.8	37.6 ± 11.2
absolutes SV (ml/BSA)	56.8 ± 7.2	64.4 ± 12.5	56.5 ± 5.5	49.5 ± 8.4*
EF (%)	55.7 ± 0.04	48.0 ± 4.1*	64.1 ± 5.5	57.3 ± 8.1*
Herzindex (l/min/BSA)	3.61 ± 0.71	4.78 ± 1.22*	3.59 ± 0.68	3.66 ± 0.76
Parameter der ventrikulären Füllung				
EPFR (ml/s/BSA)	226.3 ± 121.3	237.8 ± 71.1	259.7 ± 108.5	266.6 ± 88.6
Fühe Füllungsfraktion (%)	57.1 ± 17.5	41.2 ± 15.5	65.6 ± 14.3	62.7 ± 21.6
LPFR (ml/s/BSA)	134.6 ± 66.4	74.6 ± 48.3*	106.6 ± 40.7	73.2 ± 24.2
Späte Füllungsfraktion (%)	22.7 ± 6.8	11.0 ± 7.2*	16.3 ± 4.9	10.7 ± 3.6*
EPFR / LPFR	2.15 ± 1.50	10.70 ± 21.41	2.9 ± 1.5	4.1 ± 2.0

Dargestellte Parameter sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *Signifikanter Unterschied zu Kontrolldaten (P < 0,05). *EDV*, Enddiastolisches Volumen; *ESV*, Endsystolisches Volumen; *SV*, Schlagvolumen; *EF*, Ejektionsfraktion; *EPFR*, Early peak filling rate (dt. früher Peak der Füllungsrate); *LPFR*, Late peak filling rate (dt. später Peak der Füllungsrate).

Die folgenden Abbildungen (6A-D) zeigen die phasenabhängigen Volumenänderungen, sowie die phasenabhängigen Volumendurchflüsse beider Ventrikel.

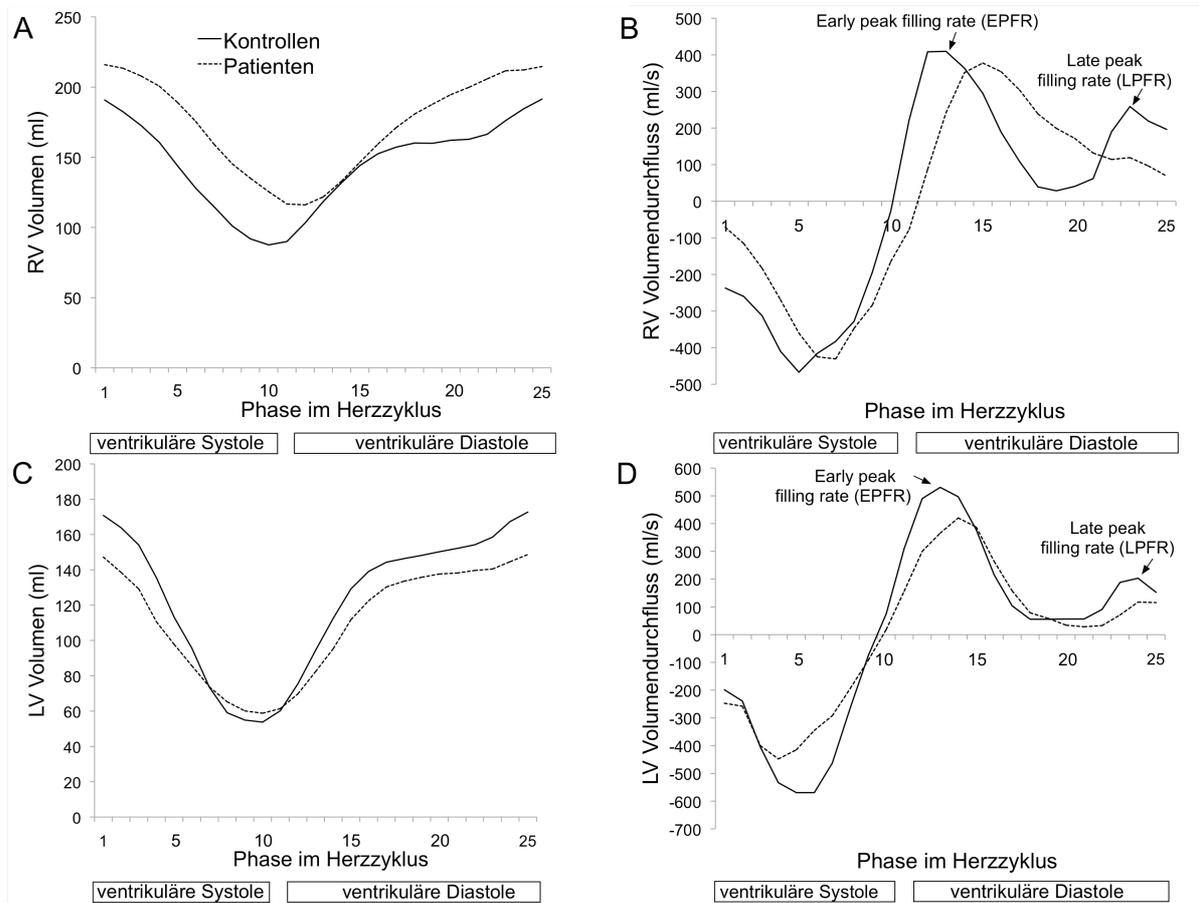


Abbildung 6 A-D: RV- und LV Zeit- Volumen (A und C)- und Volumendurchfluss- Kurven (B und D) pro Phase im Herzzyklus von Patienten- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwerte. Neben der Vergrößerung des RV, sichtbar in Abb. 6A, hat der RV eine verzögerte *EPFR*, Early peak filling rate (dt. früher Peak der Füllungsrate) und eine verminderte *LPFR*, Late peak filling rate (dt. später Peak der Füllungsrate) (6B). Der LV ist nicht vergrößert (6C), hat jedoch eine verminderte EPFR und LPFR (6D).

4.3 Phasenabhängige Funktionen der Vorhöfe

4.3.1 Rechter Vorhof

Das maximale Vorhofvolumen (Vol.max.) war bei den Patienten leicht verringert ($P = 0,23$; Tabelle 3), wohingegen das kleinste Vorhofvolumen (Vol. min.) der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vergrößert war ($P < 0,05$; Tabelle 3). Hieraus ergab sich die signifikante Verminderung der insgesamt Volumenveränderung des Vorhofes innerhalb eines Zyklus (cyclic volume change) ($P < 0,001$; Abbildung 7 A) und somit auch eine verminderte atriale Entleerungsfraction ($P < 0,05$; $P < 0,001$; Tabelle 3). Auch die Reservoirfunktion und die Pumpfunktion waren in der Patientengruppe vermindert ($P < 0,001$; $P < 0,05$; Tabelle 3). Die Conduitfunktion der rechten Vorhöfe war in der Patientengruppe hochsignifikant erhöht ($P < 0,001$; Tabelle 3; Abbildung 8). Abbildung 8 zeigt jeweils einen exemplarischen Patienten und -Kontroll- Conduitfluss. Bei dem Patienten setzt der Conduitfluss verspätet ein, und sein Ausmaß ist deutlich größer als bei der Kontrolle. Reservoir- und Conduitfunktion korrelierten stark negativ miteinander ($r = -0,916$, $P < 0,001$). Die atriale „filling fraction“ korrelierte signifikant mit der RV Ejektionsfraction ($r = 0,675$, $P < 0,001$). Die Vorhofentleerung war sowohl in der frühen als auch in der späten Diastole signifikant reduziert ($P < 0,001$ und $P < 0,05$; Tabelle 3 und Abbildung 7 B). Wie in Abbildung 7 B graphisch dargestellt, waren sowohl das frühdiastolische Peak der RA Entleerungsrate „early peak emptying rate“ (EPER) als auch das Peak der späten Diastole „late peak emptying rate“ (LPER) signifikant verringert ($P < 0,001$; Tabelle 3; Abbildung 7 B).

4.3.2 Linker Vorhof

In Bezug auf maximale und minimale linke Vorhofgröße unterschieden sich die Patienten- und Kontrollgruppen nicht signifikant. Die „cyclic volume change“ war in der Patientengruppe signifikant herabgesetzt ($P < 0,05$; Tabelle 3 und Abbildung 7 C). Die links atriale Entleerungsfraction ergab zwischen der Kontroll- und Patientengruppe keinen nennenswerten Unterschied (Tabelle 3). Die links atriale Reservoirfunktion ergab bei den Patienten signifikant niedrigere Werte ($P < 0,05$; Tabelle 3). In Bezug auf die Conduit- und die Pumpfunktion konnten zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe keine relevanten Unterschiede gemessen werden. Sowohl die Vorhofentleerung der frühen Diastole in ml/BSA als auch die Entleerungsfraction in Prozent, bezogen auf die gesamte Volumenveränderung innerhalb eines Herzzyklus, waren signifikant verringert ($P < 0,001$; Tabelle 3). Während der späten Diastole konnten bezüglich der Entleerungsparameter keine signifikanten Unterschiede gemessen werden.

Beide Peaks der Vorhofentleerungsrate, EPER und LPER waren jedoch signifikant erniedrigt ($P < 0,05$; Tabelle 3; Abbildung 7 D).

Es folgen die Ergebnisse zu allgemeinen Größen- und Funktionsparametern, sowie zur phasenabhängigen Darstellung der Vorhofentleerung in Früh- und Spätdiastole (Tabelle 3).

Tabelle 3: Größe und Funktion des RA und des LA

	RA		LA	
	Kontrollen	Patienten	Kontrollen	Patienten
Allgemeine Parameter				
Vol.max. (ml/BSA)	57.3 ± 9.3	50.8 ± 17.1	43.8 ± 10.2	34.6 ± 9.6
Vol.min. (ml/BSA)	22.5 ± 4.9	29.8 ± 11.7*	18.1 ± 5.0	15.5 ± 6.2
	RA		LA	
	Kontrollen	Patienten	Kontrollen	Patienten
Cyclic volume change (ml/BSA)	34.9 ± 5.4	21.1 ± 6.5*	25.6 ± 6.0	19.2 ± 5.0*
Entleerungsfraktion (%)	61.0 ± 4.2	42.3 ± 8.2*	58.4 ± 4.5	56.3 ± 8.8
Reservoirvolumen (ml/BSA)	23.0 ± 1.4	12.6 ± 4.3*	17.7 ± 3.7	12.4 ± 2.7*
Conduitvolumen (ml/BSA)	19.8 ± 3.2	28.1 ± 8.8*	28.5 ± 4.9	29.9 ± 7.8
Pumpvolumen (ml/BSA)	13.7 ± 4.5	8.7 ± 2.7*	9.9 ± 3.4	7.2 ± 3.0
Reservoirfunktion (%)	41.0 ± 3.4	26.1 ± 9.2*	31.2 ± 5.4	25.5 ± 6.4*
Conduitfunktion (%)	35.2 ± 5.5	56.2 ± 12.6*	50.6 ± 9.6	60.0 ± 10.5
Pumpfunktion "atrial kick" (%)	23.9 ± 6.3	17.8 ± 6.0*	17.3 ± 4.4	14.8 ± 6.2
Parameter der atrialen Entleerung				
Frühdiaastolische Entleerung der Vorhöfe (ml/BSA)	20.1 ± 2.4	9.8 ± 4.7*	14.2 ± 4.1	6.1 ± 3.8*
EPER (ml/s/BSA)	-265.1 ± 73.6	-115.1 ± 71.3*	-238.4 ± 101.8	-110.4 ± 75.0*
Frühe Entleerungsfraktion (%)	58.6 ± 10.1	48.0 ± 19.9	58.2 ± 20.1	32.5 ± 18.4*
Spätdiaastolische Entleerung der Vorhöfe (ml/BSA)	11.03 ± 4.43	6.30 ± 3.15*	8.4 ± 3.4	5.5 ± 2.3
LPER (ml/s/BSA)	-233.3 ± 131.4	-102.8 ± 65.9*	-179.8 ± 73.5	-92.4 ± 61.1*
Späte Entleerungsfraktion (%)	31.0 ± 8.6	31.3 ± 13.1	32.1 ± 6.6	28.7 ± 12.0

Dargestellte Parameter sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *Signifikanter Unterschied zu Kontrolldaten (P < 0,05).

Vol.max., größtes Vorhofvolumen; *Vol.min.*, kleinstes Vorhofvolumen; *cyclic volume change* (dt.= Volumenveränderung des Vorhofes innerhalb eines Zyklus. *EPER*, Early peak emptying rate (dt.= Frühes Peak der Entleerungsrate); *LPER*, Late peak emptying rate (dt.= Spätes Peak der Entleerungsrate).

Die folgenden Abbildungen (Abb. 7 A-D) zeigen die phasenabhängigen Volumenänderungen, die phasenabhängigen Volumendurchflüsse beider Vorhöfe, sowie die phasenabhängige Conduittflussänderung des RA (Abb. 8), während des Herzzyklus.

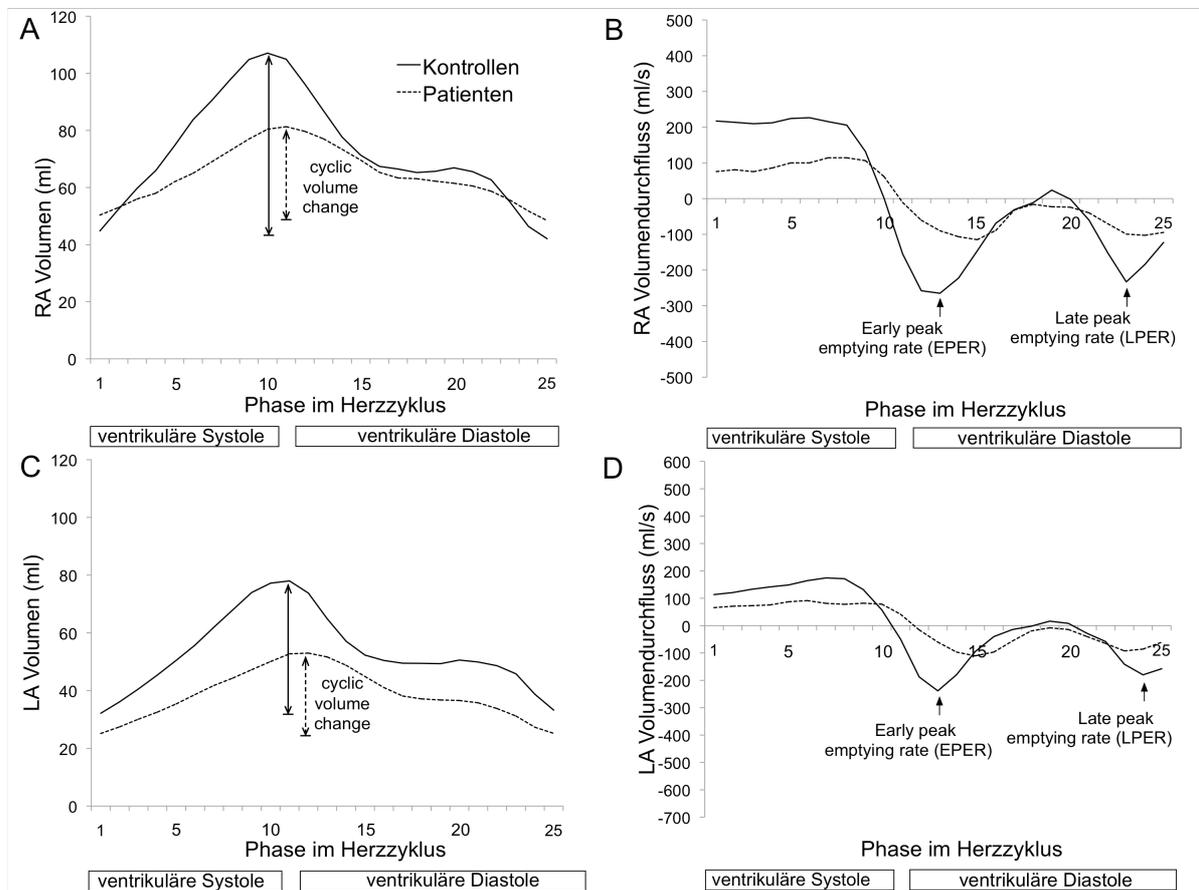


Abbildung 7 A-D: RA- und LA Zeit- Volumen (A und C)- und Volumendurchfluss- Kurven (B und D) pro Phase im Herzzyklus von Patienten- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwerte.

Sowohl die Volumenveränderung des RA innerhalb eines Herzzyklus „cyclic volume change“ als auch die rechts atriale Entleerungsfraction „emptying fraction“. Das frühdiastolische Peak der Entleerungsrate „Early peak emptying rate“ (EPER) und das spät-diastolische Peak der Entleerungsrate „Late peak emptying rate“ (LPER) waren in der Patientengruppe kleiner als in der Kontrollgruppe (Abb. 7 A und B). Die Reservoirfunktion des RA war in der Patientengruppe ebenfalls vermindert. Auch der LA zeigte diese Veränderungen von vermindertem „cyclic volume change“ (7C) und reduzierten EPER und LPER (7D), jedoch geringer ausgeprägt als der RA.

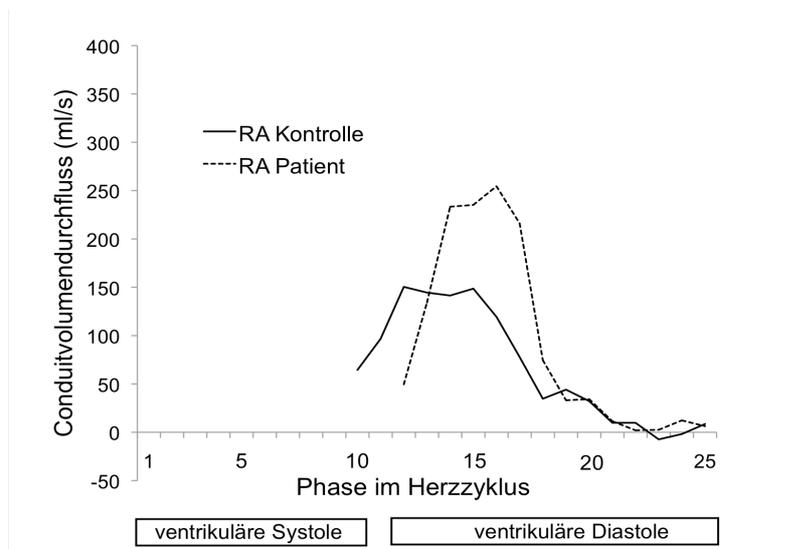


Abbildung 8: Dargestellt ist der phasenabhängige Conduitfluss des RA am Beispiel eines typischen Patienten und einer Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte. Der Conduitfluss des Patienten ist deutlich reduziert.

4.4 Bewegung der Atrioventrikularklappenebene

Die Auslenkung der Trikuspidalklappenebene war bei der Patientengruppe signifikant verringert ($P < 0,05$; Tabelle 4). Die Untersuchung der Mitralklappenebenen-Auslenkung ergab keine gravierenden Unterschiede zu den Kontrollwerten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Exkursion der Atrioventrikularklappenebenen

	Trikuspidalklappe		Mitralklappe	
	Kontrollen	Patienten	Kontrollen	Patienten
AVPD (mm)	16,57 ± 3,49	11,40 ± 4,11*	13,90 ± 6,01	13,09 ± 3,89
AVPD (%)	15,59 ± 2,73	9,08 ± 2,08*	15,37 ± 6,53	14,89 ± 4,51

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der AVPD, Atrioventrikular Plane Displacement (dt.= Exkursion des Atrioventrikularklappenringes in mm und in %; *Signifikanter Unterschied zu Kontrolldaten ($P < 0,05$)).

5 Diskussion

Wichtige Spätfolgen nach chirurgischer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie sind die residuale Pulmonalisinsuffizienz und/ oder Stenosen des RVOT. Da sich hierdurch eine Volumen- bzw. Drucklast für den RV ergibt, bedarf es einer regelmäßigen Nachkontrolle der postoperativen Herzfunktion. Die Vergrößerung und Dysfunktion des volumenbelasteten RV ist typischer Weise fortschreitend (19,26,57). Der Zeitpunkt des Überganges von einer kompensierten, reversiblen zu einer irreversiblen Rechtsherzfunktionsschädigung bleibt schwer vorherzusagen (12,19). In neueren Ansätzen werden für die Wahl des richtigen Zeitpunktes eines Pulmonalklappenersatzes unter anderem RV Parameter herangezogen, die mittels MRT bestimmt werden. Bei einem EDV größer als 150- 160 ml/m² und einer verminderten RV EF wird dann unter Umständen ein Pulmonalklappensatz empfohlen (20). Zu einer differenzierten Entscheidungsfindung sollten geschlechter- und altersspezifische Perzentilen der RV Größe und Funktion berücksichtigt werden (58).

Sowohl für das linke als auch für das rechte Herz gibt es Anhaltspunkte, dass Veränderungen in der Vorhof- Funktion einen wichtigen Einfluss auf die Herzleistung haben (47,59). Die Vorhofgröße- und Funktion haben in Bezug auf kardiale Krankheitsbilder eine wichtige prognostische Bedeutung (59–62). Studien zeigten z.B., dass eine durch Medikamentengabe verringerte Vorhofgröße zu einer verbesserten Vorhoffunktion führt (63). Zu der phasenabhängigen Interaktion zwischen dem RA und dem RV bzw. dem LA und dem LV bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie gibt es wenig Daten.

Die vorliegende Studie befasst sich mit Patienten, bei denen nach chirurgischer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie die pulmonale Regurgitation als führendes pathophysiologisches Charakteristikum besteht. In dieser Patientengruppe untersuchten wir systematisch die Funktion beider Vorhöfe und Ventrikel sowie deren Interaktion. Zunächst wurden die Patienten in eine vorwiegend volumenbelastete Gruppe und in eine überwiegend druckbelastete Gruppe eingeteilt, wobei Patienten mit schwerwiegenden Stenosen des RVOT und der Pulmonalarterien (RVSP > 65 mmHg) nicht eingeschlossen worden waren. Da sich nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei den von uns untersuchten Parametern ergaben, wurde im Verlauf der Arbeit nicht weiter zwischen Patienten mit druck- und volumenbelastetem RV bzw. nicht zwischen Patienten mit Klappenconduit und ohne unterschieden. Da die oben genannten Spätfolgen nach der Korrektur OP meist eine Kombination aus Stenose und Insuffizienz des

pulmonalen Ausflusstraktes darstellen (19,37), fällt eine strikte Einteilung in rein druck- bzw. rein volumenbelastete RV's aus.

Wie erwartet (19,26) zeigte die hier untersuchte Patientengruppe einen signifikant vergrößerten RV. Bei nur moderat beeinträchtigter RV- Funktion war bereits eine eindeutig abnorme RA-Funktion erkennbar (Abb. 7 A und B; Tabelle 2;Tabelle 3).

Die Einordnung der vorliegenden Studienergebnisse in einem größeren Zusammenhang ist nicht möglich, da Referenzwerte bisher fehlen. Die Studiengruppe um Kuehne und Sarikouch et al. (58) liefert erstmals eine Übersicht der Vorhofvolumina und deren Funktion bei herzgesunden Kindern und jungen Erwachsenen.

5.1 Die phasenabhängige Interaktion zwischen Vorhöfen und Ventrikeln

Nach ausführlicher Untersuchung und graphischer Darstellung der Ventrikel- und Vorhoffunktion im Herzzyklus sollen die folgenden Abbildungen in ihrer Anordnung (Abb. 9 A-D und Abb. 10 A-D) nun zur Verdeutlichung der phasenabhängigen Interaktion zwischen rechtem Vorhof - und Ventrikel (Abb. 9 A- D) und linkem Vorhof- und Ventrikel (Abb. 10 A- D) beitragen.

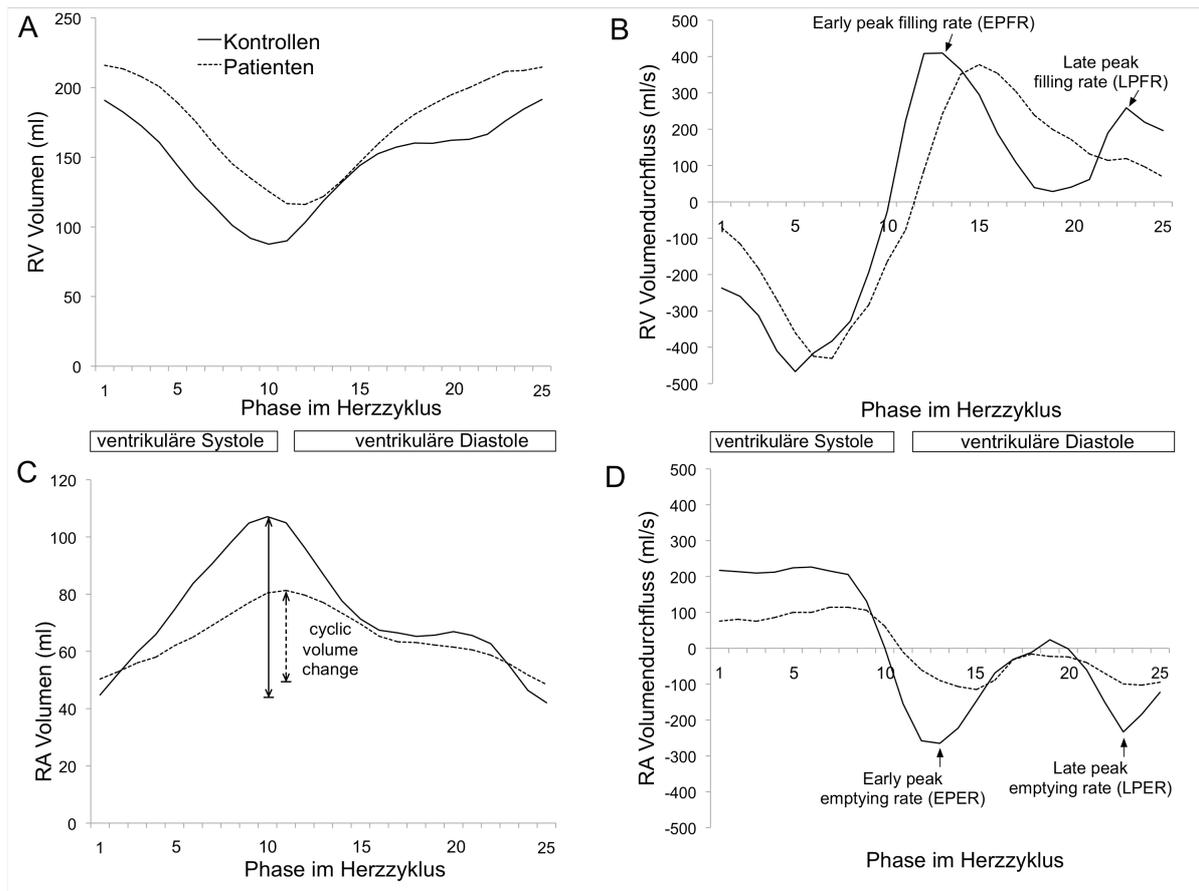


Abbildung 9 A-D: RV- und RA- Zeit-Volumen (A und C)- und Volumendurchfluss- Kurven (B und D) von Patienten- und Kontrollgruppen zur Darstellung der Interaktion zwischen RA und RV. Alle Parameter sind Mittelwerte. Zeitgleich mit einer reduzierten frühdiastolischen Entleerungsrate „Early peak emptying rate“ (EPER) bei den Patienten (D) ist die frühdiastolische Füllungsrate „Early peak filling rate“ (EPFR) nahezu identisch mit der der Kontrollen (B). In der späten Diastole sind beide, die spät-diastolische Entleerungsrate „Late peak emptying rate“ (LPER) (D) und die spät-diastolische Füllungsrate „Late peak filling rate“ (LPFR) (B) reduziert.

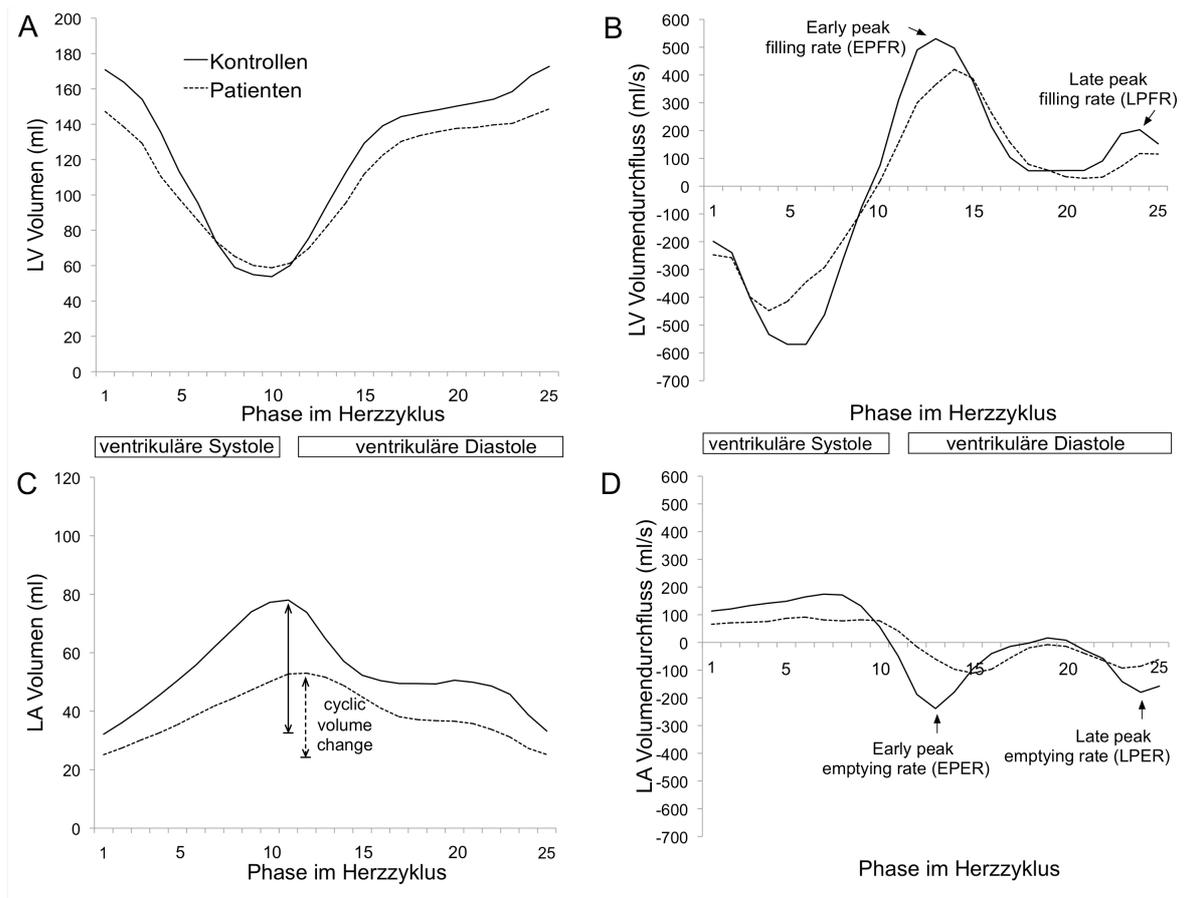


Abbildung 10 A-D: LV- und LA Zeit- Volumen (A und C), sowie LV- und LA Volumendurchfluss- Kurven (B und D) von Patienten- und Kontrollgruppen. Gezeigte Parameter sind Mittelwerte.

In vorausgegangenen Studien (1,64), in denen beide Vorhöfe untersucht wurden, schlossen frühere Untersucher, dass die zyklische Volumenänderung positiv mit dem globalen Herzzeitvolumen korreliert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der atriale Druck nicht gemessen, weshalb die Compliance der Vorhöfe nicht quantifiziert werden konnte. Man könnte jedoch spekulieren, dass die Größe des jeweiligen „cyclic volume changes“ mit der Dehnbarkeit des RA in direktem Zusammenhang steht. Von den Kollegen Kim et al. wurde dieser Zusammenhang mittels spezieller Echokardiographie untersucht, und sie konnten eine reduzierte Compliance während der links-atrialen Füllung belegen (65). Barbier und Kollegen (45) beschrieben bereits die Wechselbeziehung zwischen der LA Füllung in Form des Reservoirvolumens mit der Dehnbarkeit und Kontraktilität des LA. Als den aussagekräftigsten Prädiktor der Ventrikelfunktion, gemessen an der LV Ejektionsfraktion, sahen Barbier und Kollegen die Füllung des LA, entsprechend des Reservoirvolumens an. Bazaz et al. (66) verglichen die Ejektionsfraktion und die AVPDs beider Ventrikel miteinander. Insgesamt können die oben genannten Ergebnisse der Kollegen auf unsere Ergebnisse das rechte Herz

betreffend übertragen werden. Unsere Untersuchungen ergaben bezüglich des RA und RV eine starke Kopplung zwischen der rechtsatrialen Füllung in Form des RA Reservoirvolumens, der rechtsatrialen Entleerung in Form der Entleerungsfraction, der TAPSE und der rechtsventrikulären Ejektionsfraction. Alle diese Parameter waren bei den untersuchten Patienten vermindert.

5.1.1 Ventrikuläre Füllung und atriale Entleerung in den frühen und mittleren diastolischen Phasen

In der frühen Diastole, welche das erste Drittel der Diastole bildet, bestand in der Patientengruppe trotz der verminderten RA Entleerung eine normale RV Füllung (Abb. 9 B und D; Tabelle 2 und 3). Die RA Reservoirfunktion war wesentlich herabgesetzt und die atriale Entleerung war verlangsamt und verspätet (Tabelle 3). Man könnte spekulieren, dass die pulmonale Regurgitation, welche in der frühen Diastole am höchsten ist, zur frühen RV- Füllung beiträgt, aber mit der atrialen Entleerung konkurriert. In den mittleren diastolischen Phasen dagegen, in denen die pulmonale Regurgitation abebbt, bemerkten wir in der Patientengruppe eine verspätet einsetzende Conduitfunktion, deren Wert eindeutig über dem Kontrolllevel lag (Abb. 8). Die verzögert einsetzende Conduitfunktion könnte auch im Zusammenhang mit dem bestehenden RSB der Patienten stehen (67).

Eine Hauptaufgabe des rechten Vorhofes ist die Umwandlung des kontinuierlichen venösen Rückflusses in den intermittierenden ventrikulären Füllungsfluss (64). Das Conduitvolumen als kontinuierlicher Fluss sollte also im Verhältnis zum Reservoirvolumen kleiner sein (1), war aber bei den von uns untersuchten Patienten deutlich erhöht.

5.1.2 Ventrikuläre Füllung und atriale Entleerung in den spätdiastolischen Phasen

Während der atrialen Kontraktion war die RV Füllungsfraction herabgesetzt. Das bedeutet eine abnormale RV Füllung in der späten Diastole. Diese Ergebnisse waren mit einer abgeschwächten Pumpfunktion „atrial kick“ des RA assoziiert, was auch durch die herabgesetzte spät diastolische RA Entleerungsfraction belegt werden konnte (Tabelle 3).

Diese Beobachtung stimmt mit verschiedenen Studien (39,68), die über eine reduzierte aktive atriale Pumpfunktion bei volumenbelasteten Ventrikeln berichteten, überein. Andere Autoren (29,49,68) berichteten über eine verstärkte aktive atriale Leistung in der Gegenwart von

schwerwiegend isoliert druckbelasteten LV's oder RV's, z.B. im Rahmen pulmonaler Hypertension. Eine Zunahme der atrialen Pumpfunktion wurde in unserer Studie nicht festgestellt, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass die Patienten neben der vorwiegenden Volumenbelastung des RV nur eine milde oder moderate Druckbelastung aufwiesen.

5.2 Volumenanalyse mittels MRT

Die durchgeführten Vorhof- und Ventrikelvolumenanalysen mittels kardialer MRT erwies sich als sehr zeitaufwändig, da die Endokardgrenzen in jeder Phase des Herzzyklus (1 - 25 Phasen) und in allen Aufnahmeschichten manuell umfahren werden mussten (siehe 5.5.1; Abb. 1). Die Abgrenzung der einzelnen anatomischen Strukturen war durch vereinzelte Bildartefakte teilweise erschwert. Eine automatische Konturerkennung könnte die Analyse erheblich beschleunigen.

Dennoch ist die kardiale MRT besonders gut geeignet, um reproduzierbare quantitative Daten der Ventrikel und ihrer Funktion bereitzustellen, und ist auch in der Analyse von Vorhofgröße, Form und Funktion genau (20,58).

6 Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorliegende Studie besteht in der speziellen Vorauswahl der Patienten. Um Schwankungen so gering wie möglich zu halten, sollten die Patienten möglichst einen einheitlichen Grad an RV Vergrößerung und RV Dysfunktion aufweisen. Außerdem wurden Patienten mit schwerwiegender Trikuspidalklappeninsuffizienz ausgeschlossen, da diese eine weitere Volumenbelastung und Dehnung des RA bewirken würde und somit andere pathophysiologische Mechanismen der Vorhoffunktion zur Folge hätten. Somit ist diese Studie nicht für alle Fallot- Patienten repräsentativ.

Die Frage, ob die beobachteten Auffälligkeiten der RA Funktion Folge einer intrinsischen Ursache, oder aber die funktionelle Antwort auf eine abnormale RV Funktion sind, kann momentan nicht beantwortet werden.

7 Schlussfolgerung

In den untersuchten Fallot- Patienten ist die moderate systolische und diastolische RV Dysfunktion bereits mit einer eindeutig verschlechterten RA Funktion assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine enge Kopplung zwischen RV Entleerung und RA Füllung besteht. In zukünftigen Studien muss systematisch evaluiert werden, ob die RA Dysfunktion ein Prädiktor der RV Fehlfunktion ist.

Die durch uns untersuchten Patienten wiesen bezüglich des RA ein erhöhtes Conduitvolumen auf, wohingegen das Reservoirvolumen erniedrigt war. Man kann also anhand der vorliegenden Untersuchungen folgern, dass der Vorhof seine Funktion als „Umwandler“ des kontinuierlichen venösen Rückflusses in den phasischen ventrikulären Füllungsfluss vermindert wahrnimmt. Zukünftige Studien sollten die Bedeutung der oben genannten Ergebnisse in Bezug auf verschiedene Subgruppen von Fallot- Patienten mit unterschiedlichen Graden der rechtsventrikulärer Dysfunktion untersuchen. Obgleich sich die Berichte verschiedener Arbeitsgruppen in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen aktiver atrialer Pumpfunktion und ventrikulärer Druck- und Volumenbelastung decken, ist es auf der Basis der bis jetzt durchgeführten Studien nicht möglich, die zugrunde liegenden Mechanismen zu erklären. Man könnte spekulieren, dass die atriale Füllung in Form des Reservoirvolumens, welche in unserer Studie mit der atrialen Pumpfunktion korrelierte, eine Auswirkung auf die atriale Aktivierung hat. Um diese Zusammenhänge weiter klären zu können, werden in Zukunft weitere systematische Untersuchungen nötig sein.

8 Literaturverzeichnis

1. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:2140–5.
2. Järvinen VM, Kupari MM, Hekali PE, Poutanen VP. Right atrial MR imaging studies of cadaveric atrial casts and comparison with right and left atrial volumes and function in healthy subjects. *Radiology*. 1994;191:137–42.
3. Järvinen VM, Kupari MM, Poutanen VP, Hekali PE. Right and left atrial phasic volumetric function in mildly symptomatic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: cine MR imaging assessment. *Radiology*. 1996;198:487–95.
4. Nolan SP, Dixon Jr. SH, Fisher RD, Morrow AG. The influence of atrial contraction and mitral valve mechanics on ventricular filling: A study of instantaneous mitral valve flow in vivo. *American Heart Journal*. 1969;77:784–91.
5. Van Praagh R. Etienne-Louis Arthur Fallot and his tetralogy: a new translation of Fallot's summary and a modern reassessment of this anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3:381–6.
6. Ziemer G, Nagy Z. Angeborene Herzfehler mit Anomalien des rechtsventrikulären Ausflusstrakts. In: Ziemer G, Haverich A eds. *Herzchirurgie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Berlin Heidelberg, 2010:379–420.
7. Starr JP. Tetralogy of fallot: yesterday and today. *World J Surg*. 2010;34:658–68.
8. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374:1462–71.
9. Brockmeier K, Hoppe UC. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. In: Erdmann E, eds. *Klinische Kardiologie*. 8th ed. Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Berlin Heidelberg; 2011:405–24.
10. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:01-10.
11. Anderson RH, Jacobs ML. The anatomy of tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis. *Cardiol Young*. 2008;18:12–21.
12. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356(9234):975–81.
13. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1675–80.
14. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur*

Heart J. 2005;26:433–9.

15. Dodge-Khatami A, Tulevski II, Hitchcock JF, de Mol BA, Bennink GB. Neonatal complete correction of tetralogy of Fallot versus shunting and deferred repair: is the future of the right ventriculo-arterial junction at stake, and what of it? *Cardiol Young*. 2001;11:484–90.
16. Williams RG, Pearson GD, Barst RJ, Child JS, del Nido P, Gersony WM, Kuehl KS, Landzberg MJ, Meyerson M, Neish SR, Sahn DJ, Verstappen A, Warnes CA, Webb CL. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Research in Adult Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:701–7.
17. Garay F, Webb J, Hijazi ZM. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:659–62.
18. Bökenkamp R, Hazekamp MG, Schaliij MJ, Clur SAB, Ottenkamp J, Blom NA. Percutaneous implantation of a pulmonary valve in 3 children with surgically corrected cardiac anomalies. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:2580–5.
19. Geva T. Indications and timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2006;9:11–22.
20. Steinmetz M, C Preus H. Non-Invasive Imaging for Congenital Heart Disease – Recent Progress in Cardiac MRI. *J Clin Exp Cardiol* S, 2012;01:01-10.
21. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation*. 1995;91:1782–9.
22. Sachdev MS, Bhagyavathy A, Varghese R, Coelho R, Kumar RS. Right ventricular diastolic function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:250–5.
23. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:270–7.
24. Siwek LG, Applebaum RE, Jones M, Clark RE. Acute control of pulmonary regurgitation with a balloon „valve“. An experimental investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;90:404–9.
25. Kuehne T, Saeed M, Reddy G, Akbari H, Gleason K, Turner D, Teitel D, Moore P, Higgins CB. Sequential magnetic resonance monitoring of pulmonary flow with endovascular stents placed across the pulmonary valve in growing Swine. *Circulation*. 2001;104:2363–8.
26. Kuehne T, Saeed M, Gleason K, Turner D, Teitel D, Higgins CB, Moore PD. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. *Circulation*. 2003;108:2007–13.
27. Kilner PJ, Balossino R, Dubini G, Babu-Narayan SV, Taylor AM, Pennati G, Migliavacca F. Pulmonary regurgitation: the effects of varying pulmonary artery compliance, and of increased resistance proximal or distal to the compliance. *Int J Cardiol*. 2009;133:157–66.

28. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2009;119:1370–7.
29. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload. *Circulation*. 2005;112:212–8.
30. Horvath KA, Burke RP, Collins JJ Jr, Cohn LH. Surgical treatment of adult atrial septal defect: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1156–9.
31. Celik S, Ozay B, Dagdeviren B, Gorgulu S, Yildirim A, Uslu N, Ketenci B, Eren M, Akgoz H, Demirtas M, Tezel T. Effect of patient age at surgical intervention on long-term right ventricular performance in atrial septal defect. *Jpn Heart J*. 2004;45:265–73.
32. Jategaonkar S, Scholtz W, Schmidt H, Horstkotte D. Percutaneous closure of atrial septal defects: echocardiographic and functional results in patients older than 60 years. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:85–9.
33. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu P. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? *Heart*. 2000;84:409–15.
34. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JCC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA. 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;40:2044–52.
35. Riesenkampff E, Al-Wakeel N, Kropf S, Stamm C, Alexi-Meskishvili V, Berger F, Kuehne T. Surgery impacts right atrial function in tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;147:1306-11
36. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:01-24.
37. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. 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;43:1068–74.
38. Theisen D, Dalla Pozza RD, Malec E, Reiser MF. MRT zur Therapiekontrolle bei Patienten mit Fallot-Tetralogie. *Radiologe*. 2011;51:44–51.
39. Hui W, Abd El Rahman MY, Dsebissowa F, Rentzsch A, Gutberlet A, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2004;14:520–6.
40. Abd El Rahman MY, Hui W, Timme J, Ewert P, Berger F, Dsebissowa F, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure. *Echocardiography*. 2005;22:579–85.

41. Bodhey NK, Beerbaum P, Sarikouch S, Kropf S, Lange P, Berger F, Anderson RH, Kuehne T. Functional analysis of the components of the right ventricle in the setting of tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1:141–7.
42. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y, Redington AN, Rakowski H, Siu SC, Silversides CK. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2009;103:420–5.
43. Morcos P, Vick GW, Sahn DJ, Jerosch-Herold M, Shurman A, Sheehan FH. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:263–70.
44. Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J, DeMaria AN, Kimball TR, Monaghan MJ, Perez JE, Weinert L, Bednarz J, Edelman K, Kwan OL, Glascock B, Hancock J, Baumann C, Lang RM. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart*. 2001;85:272–7.
45. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100:427–36.
46. Hoit BD, Gabel M. Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial contraction: an echocardiographic-hemodynamic study in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1713–9.
47. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Stein PD, Goldstein S. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation*. 1992;86:1317–22.
48. Leeuwenburgh BPJ, Steendijk P, Helbing WA, Baan J. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:1350–1358.
49. Willens HJ, Fertel DP, Qin J, Labrador E, Lowery MH. Effects of age and pulmonary arterial hypertension on the different phases of right atrial function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:703–10.
50. Beerbaum P, Barth P, Kropf S, Sarikouch S, Kelter-Kloeping A, Franke D, Gutberlet M, Kuehne T. Cardiac function by MRI in congenital heart disease: impact of consensus training on interinstitutional variance. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:956–66.
51. Reiter G, Reiter U, Rienmüller R, Gagarina N, Ryabikin A. On the value of geometry-based models for left ventricular volumetry in magnetic resonance imaging and electron beam tomography: a Bland-Altman analysis. *Eur J Radiol*. 2004;52:110–8.
52. Lauerma K, Harjula A, Järvinen V, Kupari M, Keto P. Assessment of right and left atrial function in patients with transplanted hearts with the use of magnetic resonance imaging. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:360–7.
53. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1827–35.

54. Stern H. Kardiale Magnetresonanz. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, eds. *Klinische Kinderkardiologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Berlin Heidelberg, 2008:109–16.
55. Lotz J. Flussmessungen in der kardialen MRT. *Radiologe*. 2007;47:333–41.
56. Carlsson M, Ugander M, Mosén H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2007;292:1452–59.
57. Ho KW, Tan RS, Wong KY, Tan TH, Shankar S, Tan JL. Late complications following tetralogy of Fallot repair: the need for long-term follow-up. *Ann Acad Med Singap*. 2007;36:947–53.
58. Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: A study of the german competence network congenital heart defects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33:1028–39.
59. Sallach JA, Tang WHW, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, Jasper SE, Shrestha K, Troughton RW, Klein AL. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:527–34.
60. Baur LHB. Right atrial function: still underestimated in clinical cardiology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:711–2.
61. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, Klein AL, Marsan NA, Prior DL, Yu CM, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail*. 2009;11:929–36.
62. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, Hashimura K, Ohe T, Ito H, Kitakaze M. Left Atrial Volume Combined With Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients With a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2010;55:1150–6.
63. Paraskevaïdis I, Farmakis D, Parissis JT, Dodouras T, Filippatos G, Tsiapras D, Kremastinos DT. Carvedilol improves left atrial and left ventricular function and reserve in dilated cardiomyopathy after 1 year of treatment. *J Card Fail*. 2007;13:108–13.
64. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res*. 1974;35:39–43.
65. Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong S, Lee JS, Choi YJ, Yoon HS, Kim JH, Jeong KT, Park SC, Park M. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography*. 2009;26:1179–87.
66. Bazaz R, Edelman K, Gulyasy B, López-Candales A. Evidence of robust coupling of atrioventricular mechanical function of the right side of the heart: insights from M-mode analysis of annular motion. *Echocardiography*. 2008;25:557–61.

67. Abd El Rahman MY, Hui W, Yigitbasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. 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;45:915–21.
68. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefenelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2007;8:322–31.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Mengelkamp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die phasenabhängige Interaktion zwischen Vorhof und Ventrikel bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Berlin, den 22.03.2015

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lena Mengelkamp hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Riesenkampff E, Mengelkamp L, Mueller M, Kropf S, Abdul-Khaliq, Sarikouch S, Beerbaum P, Hetzer R, Steendijk P, Berger F, Kuehne T. Integrated analysis of atrio-ventricular interaction in tetralogy of Fallot. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299:364-371.

Beitrag im Einzelnen:

Auswahl der Patienten und Probanden, Ventrikel- und Vorhofvolumetriemessungen, statistische Auswertungen, Entwicklung und Darstellung aller Tabellen und Graphen, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10 Lebenslauf

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

11 Publikationsliste

Riesenkampff E, Mengelkamp L, Mueller M, Kropf S, Abdul-Khaliq, Sarikouch S, Beerbaum P, Hetzer R, Steendijk P, Berger F, Kuehne T. Integrated analysis of atrio-ventricular interaction in tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299:364-371.

12 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit danke ich

meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Titus Kühne und
Frau Dr. med. Eugénie Riesenkampff.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf für die unkomplizierte und zuverlässige Unterstützung bei der statistischen Auswertung, Herrn Alireza Kasheei für die Überlassung der Abbildung 1 und nicht zuletzt Frau Bianca Mandt und Frau Diana Franke für die herzliche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Mein innigster Dank gilt meinen Eltern,

meiner Schwester
und Bene.