

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MRT-LANGZEITEVALUATION DES OUTCOMES BEI
BLAND-WHITE-GARLAND-SYNDROM HINSICHTLICH NARBE,
PERFUSION, WANDBEWEGUNG UND MYOKARDFUNKTION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Anika Ines Bauer
aus Aachen

Gutachter 1: Prof. Dr. med. F. Berger

Gutachter 2: Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq

Gutachter 3: Prof. Dr. med. S. Dittrich

Datum der Promotion: 25.10.2013

Für Oma Ingi

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Krankheitsbild	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Ätiologie	11
1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Koronaranomalie	12
1.1.4 Rolle der Myokardischämie beim Bland-White-Garland-Syndrom	14
1.1.5 Rolle linksventrikulärer Funktionsparameter	15
1.1.6 Rolle der Mitralklappeninsuffizienz und der Mitralklappenrekonstruktion	16
1.1.7 Rolle der Kollateralisierung	17
1.2 Diagnostik zur Identifizierung eines Bland-White-Garland-Syndroms	18
1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild und körperliche Untersuchung	18
1.2.2 Laborparameter	19
1.2.3 EKG-Veränderungen	19
1.2.4 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik eines Bland-White-Garland-Syndroms	20
1.2.4.1 Echokardiographie	20
1.2.4.2 Röntgen	20
1.2.4.3 MRT-Diagnostik	21
1.2.4.4 Herzkatheter	21
1.3 Funktionsdiagnostik	23
1.3.1 Belastungstest mittels Spiroergometrie	23
1.3.2 Belastungstest mittels kardialer Stress-MRT	24
1.4 Aktuelle Therapie	26
1.4.1 Zeitpunkt der chirurgischen Intervention	26
1.4.2 Chirurgische Technik	26
1.4.3 Herzersatztherapie	27
1.5 Prognose und aktueller Forschungsstand	29
1.5.1 Überlebensraten	29
1.5.2 Langzeitergebnisse	29
1.6 Herleitung der Aufgabenstellung	30
2 METHODIK	31
2.1 Untersuchungskollektiv	32
2.2 Operationstechnik	35
2.2.1 Einteilung der anatomischen Sinusanlage	36
2.3 Echokardiographie und Datenerhebung	36

2.3.1	Bestimmung der Ventrikelparameter in der Echokardiographie	36
2.3.2	Bestimmung der Mitralklappenfunktion in der Echokardiographie	37
2.4	MRT-Messung und Datenerhebung	39
2.4.1	Bestimmung der Ventrikelparameter mittels kardialer MRT-Diagnostik	39
2.4.2	Bestimmung der Mitralinsuffizienz und Vitalitätsparameter mittels kardialer MRT-Diagnostik	40
2.4.2.1	Beurteilung der Mitralklappenfunktion	40
2.4.2.2	Beurteilung der Myokardperfusion	41
2.4.2.3	Beurteilung myokardialer Wandbewegungsstörungen	42
2.4.2.4	Beurteilung myokardialer Narbenbildung („late enhancement“)	43
2.4.3	Stressdiagnostik mittels kardialer MRT-Untersuchung	45
2.4.4	Stressdiagnostik mittels Spiroergometrie	47
2.5	Statistische Analyse	49
3	ERGEBNISSE	50
3.1	Intra- und Postoperative Daten des Patientenkollektivs	51
3.2	Mortalität	53
3.3	Parameter im klinischen Verlauf	53
3.3.1	Ejektionsfraktion im klinischen Verlauf	53
3.3.2	Verkürzungsfraktion im klinischen Verlauf	54
3.3.3	LVEDD/BSA im klinischen Verlauf	55
3.3.4	Mitralinsuffizienz im klinischen Verlauf	56
3.4	Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie	57
3.4.1	Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf Kollateralisierung	57
3.4.2	Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf Narbenbildung	58
3.4.3	Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf myokardiale Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen	58
3.5	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung	59
3.5.1	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Narbenbildung	59
3.5.2	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf pathologische EKG-Veränderungen	59
3.5.3	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen	60
3.5.4	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen	60
3.5.5	Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf LVEDD/BSA	62
3.5.6	Beurteilung der myokardialen Kollateralisierung in Bezug auf die Ejektionsfraktion	63
3.6	Beurteilung der Mitralklappenfunktion	64
3.6.1	Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die Verwendung temporärer Assistsysteme	65

3.6.2	Beurteilung der Mitralinsuffizienz in Bezug auf Narbenbildung	65
3.6.3	Beurteilung der Mitralinsuffizienz in Bezug auf LVEDD/BSA	66
3.6.4	Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die intensivpflichtige Hospitalisierungsdauer	67
3.6.5	Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die präoperative Ejektionsfraktion	68
3.7	Beurteilung der Verwendung von Assistsystemen	69
3.7.1	Beurteilung der Verwendung von Assistsystemen in Bezug auf präoperative LVEDD/BSA	69
3.7.2	Beurteilung der Verwendung von Assistsystemen in Bezug auf präoperative Ejektionsfraktion	70
3.8	Beurteilung der Narbenbildung	71
3.8.1	Beurteilung der Narbenbildung in Bezug auf die Ejektionsfraktion	71
3.8.2	Beurteilung der Narbenbildung in Bezug auf die Verwendung von Assistsystemen	73
3.9	MRT-Auswertung	74
3.9.1	MRT-Auswertung in Bezug auf Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen	74
3.9.2	MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen	75
3.9.3	MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite und Wandbewegungsstörungen unter Ruhebedingungen und unter Stressbedingungen	76
3.9.4	MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhebedingungen und Wandbewegungsstörungen unter Stressbedingungen	78
3.9.5	MRT-Auswertung von Perfusionsdefiziten unter Ruhe- und Stressbedingungen in Bezug zur Narbenbildung	79
3.9.6	MRT-Auswertung von Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen in Bezug zur Narbenbildung	80
3.10	Methodenvergleich zwischen MRT-Diagnostik und Spiroergometrie	81
3.10.1	VO ₂ max in Bezug auf Ejektionsfraktion	81
3.10.2	VO ₂ max in Bezug auf Narbenbildung	82
3.10.3	VO ₂ max in Bezug auf Myokardperfusion	83
3.10.4	VO ₂ max in Bezug auf Wandbewegung	84
3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
4	DISKUSSION	86
4.1	Einordnung der Studie in den wissenschaftlichen Kontext	87
4.2	Einordnung präoperativer Diagnostik zum klinischen Outcome	87
4.3	Einordnung der Langzeitergebnisse der Herzfunktion	93
4.4	Einordnung der MRT-Untersuchung in die Langzeitdiagnostik	95
4.5	Einordnung des Methodenvergleichs von MRT und Spiroergometrie	98
5	ZUSAMMENFASSUNG	101

6 LITERATURVERZEICHNIS

FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abbildungsverzeichnis	109
Tabellenverzeichnis	111
Curriculum Vitae	112
Selbstständigkeitserklärung	113
Danksagung	114

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALCA	anomalous left coronary artery
ALCAPA	anomalous left coronary artery from pulmonary artery
AO	Aorta
AV	Atrioventrikular
aVL	augmented voltage left arm
β	beta
BSA	body surface area
BWG	Bland-White-Garland
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
dt.	deutsch
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
engl.	Englisch
et al.	et alii
FLASH	Fast Low-Angle Shot
FS	Verkürzungsfraktion
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene-Triamine-Pentaacetic-Acid
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
ITS	Intensivstation
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
L	Länge
LAD	linke Koronararterie
LCA	left coronary artery
lfs	left-facing sinus

LV	linker Ventrikel
LVAD	left ventricular assist device
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MRT	Magnetresonanztomographie
μl	Mikroliter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
min.	Minute
MI	Mitralinsuffizienz
n	Scheibchenanzahl
n.s.	nicht significant
nfs	non-facing sinus
O ₂	Sauerstoff
p-Wert	probability
PA	Pulmonalarterie
PD	Perfusionsdefizit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus anterior
rhs	right-facing sinus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RV	rechter Ventrikel
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
SV	Schlagvolumen
V	Volumen
vgl.	vergleiche
VO ₂	volume of oxygen
vs.	versus
w	weiblich
WBS	Wandbewegungsstörungen

1 Einleitung

1.1 KRANKHEITSBILD

Etwa 6000 Kinder werden in Deutschland jährlich mit einem Herzfehler geboren, dies entspricht 0,8%-1% aller Geburten [1]. Der Spontanverlauf der einzelnen Herzfehler zeigt eine sehr variable Entwicklung. Das Neugeborenen- und Säuglingsalter stellt den gefährlichsten Abschnitt für Kinder mit einem Vitium cordis dar: Unbehandelt versterben etwa 50% im ersten Lebensmonat. Werden spontane Aborte miterfasst, liegt die Inzidenz wesentlich höher. Bei Totgeburten ist die Inzidenz von angeborenen Herzfehlern um das zehnfache höher als bei Lebendgeborenen und beträgt circa 10% [2].

Bei dem in der vorliegenden Arbeit thematisierten Krankheitsbild des Ursprungs der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie handelt es sich um die zweithäufigste hämodynamisch relevante, angeborene Koronar anomalie [1, 3], die etwa 0,5% aller angeborenen Herzfehler in Deutschland ausmacht [4].

1.1.1 Epidemiologie

Das Krankheitsbild des Fehlgangs der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie wurde erstmals im Jahre 1882 von H.S. Brooks beschrieben. Die erste Veröffentlichung erfolgte allerdings erst im Jahre 1933 von Edward Franklin Bland, Paul Dudley White und Joseph Garland. Dieser seltene angeborene Herzfehler wird daher in der Literatur nach den Erstbeschreibern als „Bland-White-Garland-Syndrom“ (BWG-Syndrom) geführt [5, 6].

Die Prävalenz dieses Krankheitsbildes, welches im angloamerikanischen Raum die Bezeichnung „ALCAPA“ („anomalous left coronary artery from pulmonary artery“) trägt, variiert in der Literatur von 0.3%-0.8% [7]. Farouk et al. gehen von einer Inzidenz von 1:300.000 Lebendgeburten aus [8]. Eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Wien in Österreich hingegen veröffentlichte die Annahme, dass eine sehr hohe Dunkelziffer in der Inzidenz des Bland-White-Garland-Syndroms angenommen werden muss. Sie berichtet von einer Häufigkeit von 1:25.000 Lebendgeburten, was einer zehnfach höheren Inzidenz gleichkäme. Besonders bei dem Phänomen des plötzlichen Herztodes junger Patienten würde das Bland-White-Garland-Syndrom autoptisch immer häufiger gesichert [9].

1.1.2 Ätiologie

Als ätiologische Ursache werden eine fehlerhafte Anlage der Koronarostien oder eine fehlerhafte Septierung des Truncus arteriosus diskutiert, was durch die Annahme gestützt wird, dass das Ostium der linken Koronararterie in der Regel bis zu 15mm oberhalb der Pulmonalklappe lokalisiert ist [10].

Storch et al. berichten, dass Kinder mit konnatalen Vitien bevorzugt im Spätsommer oder Herbst geboren werden, was zu den häufigeren Virusinfektionen der Schwangeren im Winter oder Frühling in Beziehung stehen könnte [11]. Allerdings sind unsere Kenntnisse bezüglich der genauen Ursachen für die Entstehung einer Herzmissbildung noch außerordentlich gering. Es wird vermutet, dass sich kongenitale Fehlbildungen des Herzens bis zur siebten Schwangerschaftswoche in der Zeit der embryogenetischen Herzanlage entwickeln [12].

Endogene und exogene Noxen können zwischen dem 20. und 35. Tag der Embryonalentwicklung zu Herzmissbildungen führen [1]. Die Koronaranomalie des fehlerhaften Abgangs der linken Koronararterie gilt in der Regel als isolierte Fehlbildung. In einer aktuellen Studie des Universitätshospitals Peking aus dem Jahre 2010 von Zheng et al. wird hingegen eine vermehrte Koinzidenz mit anderen kardiovaskulären Anomalien, wie einem persistierenden Ductus arteriosus, einem Ventrikelseptumdefekt sowie einer Fallot-Tetralogie vermutet [13].

1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Koronaranomalie

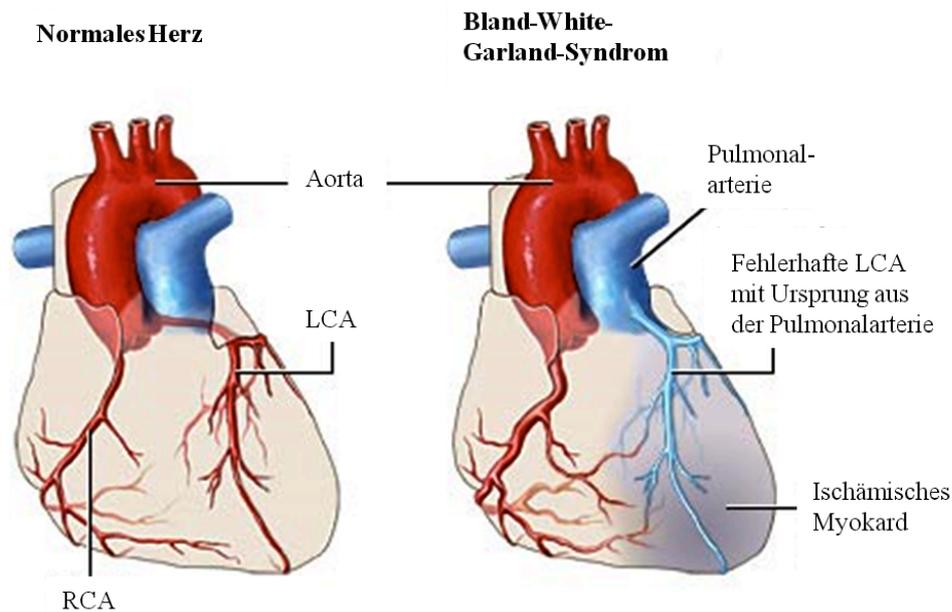


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung eines Herzens mit regelrechter Koronaranatomie (linkes Bild) und eines Herzens bei Bland-White-Garland-Syndrom. Die LCA entspringt dabei aus der Pulmonalarterie und wird mit sauerstoffarmem Blut versorgt. Folglich resultieren ein retrograder Blutfluss vom Myokard hin zur Pulmonalarterie und damit ein ischämisches Areal im myokardialen Versorgungsgebiet der LCA. LCA=linke Koronaranterie; RCA=rechte Koronaranterie.

Die Koronarterien dienen der Sauerstoff- und Substratversorgung des Arbeitsmyokards und des Erregungsleitsystems während der Diastole. Sie stellen dabei funktionelle Endarterien dar, also Arterien, deren Versorgungsgebiet nicht durch anatomisch präformierte Kollateralen mitversorgt werden kann. Daher bedeuten ein Verschluss oder eine Fehlanlage einer Koronaranterie eine ernste Bedrohung der Sauerstoffversorgung des entsprechenden myokardialen Versorgungsgebietes [3].

Im Regelfall setzt sich das Koronargefäßsystem aus der rechten (RCA) und linken (LCA) Koronaranterie zusammen (vgl. Abbildung 1.1, linkes Bild). Die rechte Koronaranterie versorgt den rechten Ventrikel, den inferioren Anteil des interventrikulären Septums und einen Teil der inferioren Wand des linken Ventrikels. Die linke Koronaranterie besteht aus einem Hauptstamm, welcher sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX) aufteilt. Das Versorgungsgebiet des RIVA stellt die Vorderwand des linken Ventrikels, den Apex sowie die anterioren Teile des septum inventriculare dar. Der RCX versorgt die Lateralwand sowie Teile der inferioren Wand des linken Ventrikels [1, 3].



Abbildung 1.2: CT-Aufnahme eines Herzens mit einem fehlerhaften Abgang der linken Koronararterie aus der Arteria pulmonalis. Die RCA stellt sich regelrecht, aber – durch die Kompensation des vermehrten Blutvolumens durch das Fehlen der LCA – erweitert dar. AO=Aorta; LAD=linke Koronararterie; RCA=rechte Koronararterie; PA=Pulmonalarterie [13].

Anomalien der Koronararterien werden grundsätzlich in „benigne“ und „maligne“ Koronaranomalien eingeteilt. „Benigne“ Anomalien stellen mit 80% den größten Anteil dar, bleiben meist asymptomatisch und werden häufig als Zufallsbefunde entdeckt. Als Beispiel sei hier der fehlende Hauptstamm der LCA mit daraus resultierenden separaten Ostien des RIVA und des RCX genannt. „Maligne“ Anomalien hingegen können durch hämodynamische Veränderungen mit myokardialen Ischämien oder einem plötzlichen Herztod einhergehen. Sie werden meist früh symptomatisch. Zu den „malignen“ Koronaranomalien zählt auch das in dieser Arbeit thematisierte Krankheitsbild Bland-White-Garland-Syndrom [3].

Pathophysiologisch geht, bei meist regelrechtem Ursprung der rechten Koronararterie aus der Aorta, die linke Koronararterie aus der Pulmonalarterie (PA) ab (vgl. Abbildung 1.1) [14].

Pränatal ergeben sich keine pathologischen Zustände, da Aorta und Pulmonalarterie homogene Drücke aufweisen und sich die Sauerstoffsättigungen des Pulmonalkreislaufes und des Körperkreislaufes ähneln (durch Kurzschlussverbindungen wie Foramen ovale, Ductus arteriosus Botalli). Aus diesem Grunde ist die Sauerstoffsättigung in dem aus der abnormen Koronararterie versorgten Gebietes aufgrund des antegraden Flusses von der Pulmonalarterie zur LCA suffizient, solange sich der Embryo in utero befindet [13, 15].

Aufgrund des postnatalen physiologischen Abfalls des Lungengefäßwiderstandes und Pulmonalarteriendruckes kann es zu einer retrograden Flussrichtung des Blutes von der LCA hin

zur Pulmonalarterie und in Folge zu kritischer Minderperfusion des von der linken Koronararterie versorgten Myokards kommen (engl.: „coronary steal phenomenon“) [6].

Etwa im Alter von sechs Wochen, mit Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands, entwickeln die Kinder pektanginöse Beschwerden bzw. klinische Zeichen eines Myokardinfarkts. Folgen dieser Minderperfusion können myokardiale Narbenbildungen, eine linksventrikuläre Dysfunktion und Dilatation sowie eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz darstellen [16].

1.1.4 Rolle der Myokardischämie beim Bland-White-Garland-Syndrom

Um den Krankheitswert des Bland-White-Garland-Syndroms in ausreichender Form erfassen zu können, sollen die Folgen einer Myokardischämie auf die globale Herzfunktion dargestellt werden.

Eine Anzahl von Faktoren bestimmen die ventrikuläre Leistung des Herzens und damit die Myokardkontraktilität. Als pathophysiologische Faktoren können Depressoren, wie eine schwere myokardiale Hypoxie, eine Ischämie oder eine Azidose genannt werden. Einzeln oder in Kombination wirken sie sich depressiv auf die Myokardkontraktilität aus und vermindern die linksventrikuläre Leistung unabhängig vom enddiastolischen Volumen [17].

Eine Ischämie resultiert grundsätzlich aus einem Missverhältnis zwischen dem aktuellen Energiebedarf und dem jeweiligen Sauerstoffangebot. Wenn also die Koronardurchblutung und damit das Sauerstoffangebot die metabolischen Anforderungen des arbeitenden Myokards nicht befriedigen kann, resultiert eine myokardiale Ischämie [1].

Die Entwicklung und Progression einer myokardialen Ischämie erbiertet sich allerdings nicht nach dem Alles-oder-nichts-Phänomen, sondern gliedert sich auf unterschiedlichen Ischämienstufen. Diese können durch verschiedene diagnostische Verfahren detektiert werden und sind als „Ischämiekaskade“ in Abbildung 1.3 dargestellt (in Anlehnung an [18]).

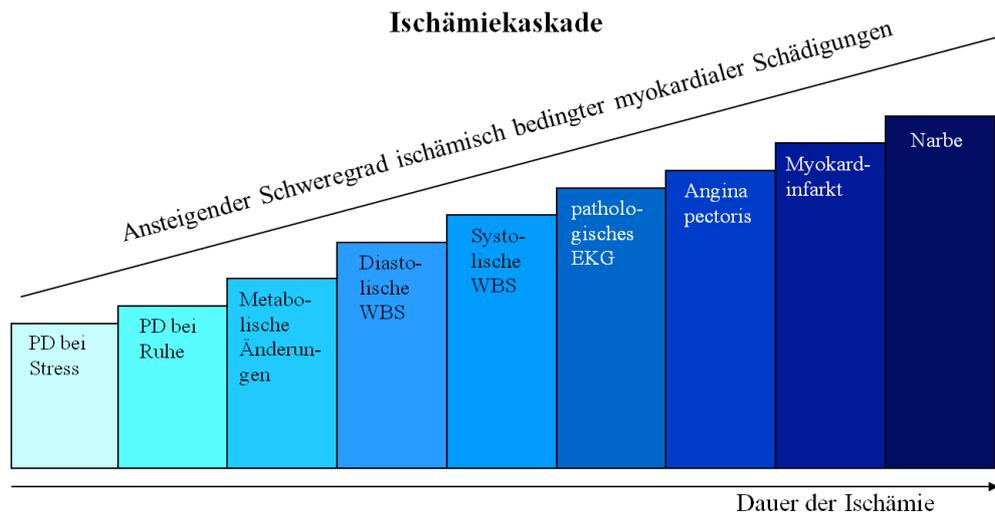


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung einer Ischämiekaskade. Ischämisches Myokard zeichnet sich in Abhängigkeit der zeitlichen Dauer durch unterschiedliche Schweregrade einer Myokardschädigung aus. Zu Beginn einer Minderperfusion sind Perfusionsdefizite nur unter Belastung („Stress“) nachzuweisen; am Ende einer ischämischen Episode entsteht eine irreversible myokardiale Narbenbildung. EKG=Echokardiographie; PD=Perfusionsdefizit; WBS=Wandbewegungsstörungen [18].

Die Entwicklung kritischer Stadien (einer stabilen Angina pectoris) unter Belastung ist durch eine progrediente Einschränkung bei körperlicher Arbeit charakterisiert. Diese führt schließlich bereits unter Ruhebedingungen zu pektanginösen Beschwerden betroffener Patienten [14].

Um eine Gegenregulation zu erreichen, treten zahlreiche Adaptionsmechanismen in Kraft. Als Beispiele seien die Reduktion der Kontraktionskraft des Myokards oder die Anpassung der Kontraktionsstärke an die verminderte Gewebepfusion genannt. Diese adaptiven Mechanismen können bis zu einem gewissen Grad bewirken, dass die Folgen einer verminderten Myokardperfusion umgangen werden können, um damit das Überleben der Kardiomyozyten über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten [17]. Sind die adaptiven Reserven ausgeschöpft, ist eine Schädigung des Myokards in Form eines Infarkts die Folge.

Oben genannte Adaptionsmechanismen wie die Reduktion der Myokardkontraktilität lassen sich durch Parameter wie Ejektionsfraktion oder Verkürzungsfraktion klinisch darstellen. Ihre Analyse gewährleistet eine Beurteilung der Kontraktilität des Herzens und nimmt in der klinischen Verlaufskontrolle eine führende Position ein.

1.1.5 Rolle linksventrikulärer Funktionsparameter

Zur Überprüfung der präoperativen linksventrikulären Funktion sowie zur Evaluation der postoperativen Langzeitergebnisse bei pädiatrischen Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom können ventrikuläre Funktionsparameter wie Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter bestimmt werden [19].

In der hier vorliegenden Studie wurde unter anderem der linksventrikuläre enddiastolische Diameter in Bezug zur Körperoberfläche (LVEDD/BSA) bestimmt, der unmittelbar vor Beginn der raschen Einwärtsbewegung des Ventrikels liegt. Als Normalwert wird ein linksventrikulärer Durchmesser von $<10 \text{ cm/m}^2$ angegeben [7].

Wird zusätzlich der linksventrikuläre endsystolische Diameter herangezogen, kann aus den beiden genannten Parametern die Verkürzungsfraction (FS) bestimmt werden. Die Bedeutung dieses Parameters ist in etwa mit derjenigen der Ejektionsfraction zu vergleichen. Der normale Bereich der Verkürzungsfraction liegt zwischen 28% und 41%, der Normbereich der Ejektionsfraction zwischen 64%-83% [1].

Trotz oft gravierender ventrikulärer Dysfunktionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Bland-White-Garland-Syndroms kann von einer sehr guten Regenerationsfähigkeit des linken Ventrikels berichtet werden [15, 20]. In einer Studie aus dem Jahre 2010 normalisierten sich die Ejektionsfraction, die Verkürzungsfraction sowie der linksventrikuläre enddiastolische Diameter bei allen untersuchten Patienten innerhalb eines Jahres [20]. Demgegenüber steht die Vermutung aktueller Studien, dass bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom trotz der oft exzellenten Operationsergebnisse die präoperative Ventrikelfunktion eine entscheidende Rolle in der Regenerationsfähigkeit des Ventrikels einnimmt und dass Patienten, bei denen präoperativ schwere ventrikuläre Dysfunktionen diagnostiziert werden, schlechtere Langzeitergebnisse zeigen [7, 13].

Es ist zu untersuchen, inwieweit eine umfangreiche präoperative Diagnostik als prädiktiver Wert für die Langzeitergebnisse einer kardialen Funktion entscheidend ist und welche Untersuchung als Goldstandard gesehen werden kann, um die LV-Funktion der Kinder über die Zeit zu beobachten.

1.1.6 Rolle der Mitralklappeninsuffizienz und der Mitralklappenrekonstruktion

Ischämie bedingte, linksventrikuläre Schäden bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom können eine Reihe von pathologischen Zuständen des Herzens induzieren. Endo- und subendokardiale Fibrosen, eine Dysfunktion oder ein Abriss der Papillarmuskulatur, myokardiale Nekrosen und eine Dilatation des linken Ventrikels bewirken als Konsequenz die Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz [21, 22].

Durch die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe kommt es zur Entleerung des linksventrikulären Volumens in zwei Richtungen: Ein Teil des Herzzeitvolumens gelangt in die Systemzirkulation, ein anderer als Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof. Dieses behindert den Einstrom aus

den Lungengefäßen und kann zu einer Lungenstauung und einer reaktiven pulmonalen Hypertonie führen, die eine Rechtsherzbelastung bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz darstellen kann. Um das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, muss das Schlagvolumen gesteigert werden; mögliche Folgen sind eine Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels [23].

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitralinsuffizienz präsentieren sich die pädiatrischen Patienten mit mangelnder Belastbarkeit, Neigung zu Luftnot unter Belastung (nach dem Trinken) und Tachykardien. In zunehmendem Maße treten eine Lungenstauung und eine Rechtsherzbelastung auf. Zudem können betroffene Patienten durch Herzversagen oder kardiogenen Schock auffällig werden [21].

Infolge der durch die Insuffizienz bedingten Volumenbelastung sind mit zunehmendem Schweregrad der linke Vorhof sowie der linke Ventrikel vergrößert, woraus wiederum eine Lockerung des Anulus fibrosus und eine Progredienz der Mitralklappeninsuffizienz resultieren können. Die Notwendigkeit einer intraoperativen Mitralklappenrekonstruktion wird in der Literatur kontrovers diskutiert [8, 24, 25]. Während manche Autoren eine Mitralklappenrekonstruktion parallel zur Reimplantationsoperation empfehlen [26], insistieren andere auf der Fähigkeit der eigenständigen Rückbildung der insuffizienten Mitralklappe nach der Korrekturoperation [24, 25].

1.1.7 Rolle der Kollateralisierung

Ist die RCA kompensatorisch vergrößert und bestehen zwischen ihr und der LCA größere Anastomosen, so drainiert auch das Blut der RCA über die LCA retrograd in die Pulmonalarterie. In der Folge kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten Infarkten mit Myokardnekrosen und Narbenbildungen [14].

Die meisten Kinder werden, zusammenhängend mit dem postnatal fortschreitenden Abfall des Lungengefäßwiderstandes, in den ersten Wochen bis Monaten symptomatisch, in Relation des Grades der Kollateralisierung der Koronararterien [21].

In Fallstudien konnte berichtet werden, dass Patienten durch großzügige Kollaterale der RCA weitgehend asymptomatisch oder mit geringen Beschwerden die Kindheit überstehen konnten. Im späteren, in manchen Fällen erwachsenen Lebensalter variieren die Symptome von pektanginösen Beschwerden, Dyspnoe, Belastungsintoleranz bis hin zu kardialen Rhythmusstörungen bedingt durch ischämisches oder vernarbttes Myokard [6, 9].

Zheng et al. berichten in einer Studie von Oktober 2010 über betroffene Patienten, die zwar das Erwachsenenalter erreichten, jedoch lebenslang unter schwerwiegenden kardialen

Komplikationen wie Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen litten oder an plötzlichem Herztod starben [13]. Von einem Zusammenhang zwischen dem Grad der Kollateralbildung der Versorgungsgebiete der rechten sowie linken Koronararterie und der Dauer einer symptomfreien Zeit ist in der Fachliteratur oft berichtet worden. Die tatsächliche Relevanz der Ausbildung von Kollateralkreisläufen im Hinblick ihrer Auswirkung auf das postoperative Befinden der Patienten sowie auf die Langzeitevaluation der linksventrikulären Funktion ist seltener beschrieben worden und wird in der hier vorliegenden Studie einer besonderen Betrachtung unterzogen.

1.2 DIAGNOSTIK ZUR IDENTIFIZIERUNG EINES BLAND-WHITE-GARLAND-SYNDROMS

Das Bland-White-Garland-Syndrom geht unbehandelt mit einer hohen Letalität von über 90% einher [9], daher wird im Besonderen der Diagnostik und sicheren Analyse klinischer Symptome durch den erstbehandelnden Arzt große Bedeutung zugeteilt, um eine schnellstmögliche therapeutische Behandlung in die Wege leiten zu können [13].

Um die klinischen Zeichen eines Bland-White-Garland-Syndroms sicher identifizieren zu können, sollten bei Verdacht bestimmte Parameter erhoben werden. Die kardiologische Grunddiagnostik, die den Weg zur Diagnose, die Einschätzung des Schweregrades und eine notwendige therapeutische Konsequenz zum Inhalt hat, beruht auf folgenden Eckpfeilern: Anamnese, Untersuchung, EKG, Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT).

1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild und körperliche Untersuchung

Vor jeder klinischen Untersuchung steht eine ausführliche kinder-kardiologische Anamnese. Diese beinhaltet eine Familienanamnese, in der Existenz und Häufigkeit von angeborenen Herzfehlern innerhalb der Familie analysiert wird. Dazu kommt eine Schwangerschaftsanamnese, bei der vor allem eine Medikamentenanamnese in der vulnerablen Phase der Herzentwicklung (14.-60. Tag der Schwangerschaft) eine entscheidende Rolle spielt, sowie die Geburtsanamnese.

Klinische Symptome der oft mit dem Bland-White-Garland-Syndrom einhergehenden Herzinsuffizienz äußern sich anhand einer Trinkschwäche, durch vermehrtes Schwitzen beim Trinken oder Schreien, einer Gedeihstörung (die Gewichtsentwicklung verläuft außerhalb der normalen Perzentilen) sowie einer beschleunigten und angestregten Atmung mit thorakalen Einziehungen [2].

Etwa 80% der Kinder fallen mit pektanginösen Beschwerden auf, die oftmals in das Abdomen ausstrahlen und kolikartige Schmerzen bedingen können. Insbesondere nach körperlicher Anstrengung (zum Beispiel nach dem Trinken) fallen diese Kinder durch unmotiviertes Schreien auf, werden blass und kaltschweißig, mitunter kommt es zur Bewusstlosigkeit [14].

Die Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsschritte erfolgt nach dem klassischen Muster: Inspektion, Palpation, Auskultation.

Bei der Inspektion ist besonders auf die Zeichen einer Herzinsuffizienz mit ggf. resultierenden Einflussstauungen (Jugularvenenstatus, Ödeme) sowie einer möglichen Dyspnoe (angestrengte Atmung, thorakale Einziehung) zu achten.

Bei der Palpation ist ein Pulsstatus zu erstellen; auch die Palpation der Leber- und Milzgröße ist unverzichtbarer Bestandteil jeder kardiologischen Untersuchung. Eine Hepato- und/oder Splenomegalie können den Verdacht einer Herzinsuffizienz erhärten [2].

Die Auskultation erfolgt immer sowohl im Liegen als auch im Sitzen, um die Lageabhängigkeit von Herzgeräuschen zu überprüfen. Das Stethoskop wird beidseits parasternal vom Jugulum bis zur Herzspitze hin in kleinen Abständen aufgesetzt. Eine Auskultation erfolgt stets systematisch: Beurteilt wird, ob die Herzaktion rhythmisch und normofrequent ist, es folgen die Beurteilung der Herztöne, systolischer und diastolischer Herzgeräusche sowie deren Frequenz und Klangcharakter [17].

Als Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz fallen ein Galopprhythmus durch einen lauten 3. und 4. Herzton auf. Die oft koexistente Mitralinsuffizienz imponiert durch ein bandförmiges „blasendes“ systolisches Geräusch mit punctum maximum über der Herzspitze [14].

1.2.2 Laborparameter

Zur weiteren Grunddiagnostik einer Myokardischämie gehört ein Blutbild, was jene Werte prüfen muss, die das Vorhandensein eines Myokardinfarktes beweisen können. Die Kinder können durch erhöhte Troponin T/I Werte, CK-MB- oder erhöhte Myoglobinwerte auffallen [27].

1.2.3 EKG-Veränderungen

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist bei der Krankheitsbestimmung eines Bland-White-Garland-Syndroms nicht immer pathologisch und diagnostisch hilfreich. Es kann aber im typischen Fall die Zeichen einer schweren Myokardischämie oder eines Myokardinfarktes aufzeigen und somit den Verdacht erhärten [2]. Als häufige typische Zeichen einer abgelaufenen Myokardischämie

sind tiefe Q-Zacken in der Ableitung aVL nach Emanuel Goldberger sowie ST-Streckenhebungen beschrieben worden [8, 13].

1.2.4 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik eines Bland-White-Garland-Syndroms

1.2.4.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine der wichtigsten Methoden für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung angeborener Herzfehler. Sie besticht durch ihren kostengünstigen, minimalinvasiven und reproduzierbaren Charakter. Zudem sprechen eine ubiquitäre Verfügbarkeit sowie Untersucherunabhängigkeit für die Verwendung [2].

Mittels echokardiographischer Diagnostik kann die Herzaktion in morphologischer und funktioneller Hinsicht beurteilt werden. In Echtzeit und zweidimensionalen Ebenen können Herzmuskel, Herzkammern, Herzklappen, Perikard und die großen Gefäße dargestellt werden; eine quantitative Einschätzung der Herzfunktion ist ebenfalls möglich. Um Klappenfunktionen evaluieren zu können, bietet sich die Doppler-Echokardiographie als verlässliche Methode. Sie basiert auf dem Prinzip eines nach dem Physiker Christian Doppler (1803-1853) benannten Effektes, bei dem Ultraschallwellen an sich bewegenden Erythrozyten im Blutfluss reflektiert und mit veränderter Wellenlänge von einer Untersuchungssonde im Ultraschallkopf aufgenommen werden. Diese Änderung der Eigenschaften der Ultraschallwellen ermöglicht in der medizinischen Anwendung die Messung der Blutströmungsgeschwindigkeit und der Flussrichtung [14].

Beim BWG-Syndrom fallen in der Echokardiographie häufig eine Dilatation und globale Funktionseinschränkung des linken Ventrikels auf. Oft werden verminderte Ejektionsfraktionen und Verkürzungsfraktionen beschrieben [8]. Zudem ist der Links-Rechts-Shunt, ein diastolischer Blutfluss von der fehlerhaft entspringenden LCA in die Pulmonalarterie, in der Farbdoppler-Echokardiographie als farbiger Jet oberhalb der Pulmonalklappe darstellbar [14, 27].

1.2.4.2 Röntgen

Als typisches Zeichen dieser angeborenen Koronaranomalie gilt eine radiologisch diagnostizierbare Kardiomegalie, die eine Hypertrophie und eine Dilatation des linken Ventrikels widerspiegelt [8]. Aus diesem Grund kann ein Röntgen-Thorax zur Grunddiagnostik der Aufdeckung eines solchen Herzfehlers gehören [9].

1.2.4.3 *MRT-Diagnostik*

In den letzten Jahren hat die kardiovaskuläre MRT aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren zunehmend an Bedeutung bei der nicht invasiven Diagnostik angeborener Herzfehler gewonnen [28-30].

Mit der verbreiteten klinischen Anwendung kardialer MRT-Diagnostik innerhalb der letzten 20 Jahre wurde die Idee eines kompakten Untersuchungsgangs („one-stop-shop“) aufgegriffen, mit der Intention, die kardiale Anatomie und Funktionsprüfung in nur einem Untersuchungsgang umfassend und befriedigend abklären zu können. Zudem besticht das Verfahren durch die strahlenfreie und nicht-invasive Untersuchungstechnik.

Mittels kardialer MRT-Diagnostik lassen sich postischämische Komplikationen wie Aneurysmata und Thromben darstellen oder ausschließen. Da auch die Koronaranatomie sowie Blutfluss- und Perfusionsparameter evaluiert werden können, nimmt die kardiale MRT-Untersuchung in der Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler einen zunehmend großen Stellenwert ein. Zusätzlich können Aussagen zu Myokardmorphologie, Myokardmasse und Ventrikelvolumina eruiert werden.

Mit Hilfe der Cine-MRT kann der gesamte Kontraktionszyklus des Herzens erfasst und visuell dargestellt werden, sodass auch Bewegungsanomalien und Wandbewegungsstörungen detektiert werden können. Unter Einsatz von Kontrastmitteln lässt sich auch ein postischämisches Narbenareal direkt visualisieren („late enhancement“) [31-33].

1.2.4.4 *Herzkatheter*

Eine invasive Bildgebung mittels Herzkatheteruntersuchung kann bei der Diagnostik des Bland-White-Garland-Syndroms von Bedeutung sein, um die Diagnose zu sichern, um andere angeborene Koronaranomalien auszuschließen sowie um andere ggf. koexistente kardiale Defekte aufzudecken [8].

In einer aktuellen Studie von Zheng et al. im Oktober 2010 wird die Diagnosesicherung des Bland-White-Garland-Syndroms mittels Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard für eine suffiziente angiographische Darstellung gehandelt [13]. Beweisführend für das Vorliegen dieser Koronaranomalie ist die selektive Koronarographie: Nach Injektion des Kontrastmittels in die rechte Koronararterie färbt sich die linke Koronararterie retrograd und die Arteria pulmonalis konsekutiv an, sodass sich der Ursprung der LCA als Mündung darstellt [2].

Zur diagnostischen Einschätzung des möglichen Risikos einer Ischämie kann auch der Grad der Kollateralisierung zwischen der fehlerhaft entspringenden LCA und der RCA bestimmt werden

[27]. Die Bedeutung der Kollateralbildung zwischen den Versorgungsgebieten der LCA und der RCA und ihre Auswirkung auf die postoperative linksventrikuläre Funktion ist in der Literatur wenig beschrieben. Es wird lediglich angegeben, dass Patienten, die trotz der Diagnose eines Bland-White-Garland-Syndroms das Erwachsenenalter erreichen konnten, einen besonders hohen Kollateralisierungsgrad aufzeigten [9].

Da die Herzkatheteruntersuchung eine invasive Diagnostik darstellt und die Diagnosesicherung des Bland-White-Garland-Syndroms mittels echokardiographischer Bildgebung von manchen Autoren als ausreichend beweisend für deren Existenz gesehen wird, muss hinterfragt werden, ob eine solch invasive Maßnahme dem pädiatrischen Patientengut von Nutzen sein kann.

1.3 FUNKTIONSDIAGNOSTIK

1.3.1 Belastungstest mittels Spiroergometrie

Die ersten Versuche, während einer körperlichen Aktivität den Gasstoffwechsel zu messen, gehen auf Antoine Laurent de Lavoisier (1767-1835) und Armand-Jean-François Seguin (1743-1794) im Jahre 1789 zurück [34]. Illustrationen aus dieser Zeit zeigen ein Anschlussverfahren per Gesichtsmaske bei kalkuliertem Gewichtheben, während die entstandene Kohlensäure durch die Untersucher absorbiert wurde. 1856 entwickelte schließlich der englische Arzt Edward Smith (1819-1874) ein mobiles Spirometer, um Gasstoffwechselfmessungen sowohl im Gehen als auch unter Belastung auf einem Tretrad durchzuführen [34]. Daraus entwickelte sich die heutige Spiroergometrie als medizinisch-wissenschaftliches Untersuchungsverfahren zur kardiopulmonalen Funktionsdiagnostik, ebenso wie zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die maximale Belastbarkeit stellt dabei die individuelle symptomlimitierte Leistungsfähigkeit eines Patienten dar.

Heutzutage bietet die Spiroergometrie eine rasche und nicht-invasive Maßnahme, die körperliche Leistungsfähigkeit zu quantifizieren. Die körperliche Belastung während eines maximalen Ergometertests stellt einen physiologisch induzierten Stress dar und erfordert Anstrengungen des gesamten kardiopulmonalen und skeletomuskulären Systems. Maximalbelastungen können die Limits der Leistungsfähigkeit bei Gesunden und die funktionellen Reserven bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen feststellen [35, 36]. Die Provokation leistungsbegrenzender physiologischer Prozesse ist erklärtes Ziel einer Belastungsuntersuchung und physische Ermüdung die Folge körperlicher Arbeit oberhalb der Dauerleistungsgrenze [36].

Die hierzu entwickelten ergometrischen Testverfahren wurden oftmals ausnahmslos für Erwachsene optimiert und nur bedingt den Bedürfnissen und physiologischen Besonderheiten von Kindern und Jugendlichen angepasst. Gerade in der Pädiatrie ergibt sich der Bedarf, geeignete spiroergometrische Testmethoden zu modifizieren und die Tauglichkeit im Besonderen in Bereichen der Kinderkardiologie zu prüfen [34-36].

Die körperliche Leistungsfähigkeit wird üblicherweise unter ansteigender Belastung im Rahmen der Ergometrie am Fahrrad oder Laufband bestimmt. Die Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit ist die Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung ($VO_2 \text{ max.}$). Sie gilt als wichtigster Indikator der aeroben Leistungsfähigkeit und der kardiorespiratorischen Funktion und wird nach dem Fick'schen Gesetz aus dem Produkt des Herzminutenvolumens und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz gebildet [35, 37].

Die allgemeine Funktion des kardiopulmonalen Systems, Sauerstoff in peripheres, metabolisierendes Gewebe zu transportieren, kann durch oben genannte Messung des maximalen Sauerstoffverbrauchs bei ansteigender Belastung abgeschätzt werden ($VO_2 \text{ max.}$). Normale Werte herzgesunder Patienten überschreiten 20 ml/min/kg Körpergewicht, während Werte von unter 10 ml/min/kg Körpergewicht auf eine ernste Verringerung der Herzfunktion hinweisen, wie sie auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz gesehen wird [17].

1.3.2 Belastungstest mittels kardialer Stress-MRT

Kardiale MRT-Diagnostik ermöglicht eine komplexe, nicht-invasive Darstellung des Herzens mitsamt einer hohen räumlichen und guten zeitlichen Auflösung. Aufgrund der exakten Abgrenzbarkeit von epi- und endokardialen Grenzen kann anhand kardialer MRT-Diagnostik eine akkurate Illustration der linksventrikulären Funktion ermöglicht werden. Komplexe Aufnahmen des Herzens mittels Cine-MRT-Sequenzen können innerhalb kurzer Zeit – binnen 16 Herzschlägen – abgebildet werden [32].

Dobutamin-induzierte Stresstests mittels kardialer MRT-Diagnostik ermöglichen unter anderem die Darstellung von Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels während der Herzaktion, die auf eine ischämisch bedingte Vernarbung des Myokards hinweisen können. Es konnte berichtet werden, dass Wandbewegungsstörungen einen hohen Risikofaktor für die Entwicklung zukünftiger ungünstiger kardialer Ereignisse darstellen [38].

Im Rahmen eines ischämischen Prozesses, wie er bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom zu beobachten ist, kommt es aufgrund einer akuten Durchblutungsstörung in dem minderperfundierten Versorgungsgebiet der linken Koronararterie zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung. Infolgedessen ergibt sich im Verlauf ein Mangel an energiereichen Substraten. Dies resultiert in einer zunächst reversiblen Funktionseinschränkung im Sinne einer lokalen Wandbewegungsstörung. Bei länger bestehender Minderperfusion bilden sich Narbenareale aus, und es kommt zu einer irreversiblen Funktionseinschränkung. Die Detektion der Narbenareale wird durch Kontrastmittel ermöglicht. Die Moleküle des injizierten Kontrastmittels (Gd-DTPA= Gadopentetat-Dimeglumin) können die intakte Zellmembran nicht überwinden. Bei der ersten Kapillarpassage diffundiert das Kontrastmittel passiv in den Extrazellularraum. Durch eine rasche renale Elimination und Umverteilung nimmt die Konzentration des Kontrastmittels nach intravenöser Applikation im Blut schnell wieder ab. In vitalem Myokard kommt es nicht zu einer Mehranreicherung von Kontrastmittel, da die Moleküle die Zellmembran nicht überwinden können und durch die intakte Zellintegrität kaum

extrazelluläres Verteilungsvolumen vorhanden ist [39]. Bei chronisch ischämischen Ereignissen werden der Verlust der Integrität der Zellmembran, die Bildung eines Ödems sowie Entzündungsreaktionen mit erhöhter Kapillarpermeabilität für die Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Schädigung verantwortlich gemacht. Konnte sich das Kontrastmittel einmal im geschädigten Myokardareal anreichern, kann es aufgrund seiner Kinetik dort länger nachgewiesen werden.

Durch die generell im Vergleich zu vitalem Myokard geringere Kapillardichte in Narbengewebe flutet das Kontrastmittel zudem langsamer an (verzögerter Einstrom) und vor allem auch deutlich langsamer ab (verzögerter Ausstrom). Die erwähnten pathologischen Mechanismen führen im Narbenbereich des Myokards zu dem beschriebenen „late enhancement“; sie stellen sich signalreich, also weiß gefärbt, dar (vgl. Abbildung 2.6), während gesundes Myokard signalarm und somit dunkel erscheint [40, 41]. Das Phänomen des „late enhancement“ wurde, wie bereits beschrieben, durch Akkumulation der Kontrastmittelmoleküle im infarzierten Narbenbereich indiziert.

Eine Ischämie geht mit der gleichzeitigen Ausbildung von irreversibel infarziertem Myokard und reversibel geschädigtem aber noch vitalem Myokard einher. Letzteres unterteilt man in „stunned“- (dt.=„betäubtes“ Myokard, es ist funktionsgeschädigt aber regeneriert nach einiger Zeit; das Gewebe ist perfundiert, aber akinetisch) und „hibernating“-Myokard (dt.=Myokard im „Winterschlaf“, beschreibt einen Zustand anhaltender kontraktile Dysfunktion in ischämischem, aber vitalem Myokard) [42].

Die kontraktile Funktion des „stunned“- und „hibernating“ Myokards lässt sich durch kurzfristige inotrope Stimulation mit Dobutamin verbessern und somit von infarziertem Myokard unterscheiden, in welchem eine Funktionserholung nicht mehr möglich ist. Dobutamin gelangt beim hibernierenden Myokard über eine noch ausreichende Restperfusion und beim „stunned“-Myokard über die wiederhergestellte Perfusion in die kontraktionssgestörten Areale und stimuliert die noch vitalen Reserven [43]. Die hierbei rekrutierbare noch erhaltene Funktion wird als kontraktile Reserve bezeichnet. Sie ist definiert als die Verbesserung der Kontraktion nach inotroper Stimulation im Vergleich zur Kontraktion in Ruhe. Um ventrikuläre Funktionen nach ischämischen Ereignissen in ihrer ganzen Breite erfassen zu können, eignen sich Belastungstests in außergewöhnlicher Weise [43, 44]. Dobutamin wirkt in niedriger Dosierung vor allem über die β_1 - Rezeptoren positiv inotrop. In höheren Dosierungen sind auch positiv chronotrope und arrhythmische Effekte zu verzeichnen [44].

Nebenwirkungen der Stimulation mittels Dobutamin in der kardialen Stressdiagnostik können in kardiale und nicht-kardiale Nebenwirkungen eingeteilt werden. Nicht-kardiale Nebenwirkungen

äußern sich vor allem in Übelkeit, Brechreiz und klaustrophobischen Angststörungen in dem beengten Untersuchungsfeld des MRTs [45]. Die kardialen Nebenwirkungen beziehen sich vor allem auf die seltenen unerwünschten Wirkungen des sympathomimetischen Medikaments Dobutamin. Zu nennen sind Hypertonie (systolisch >200), Tachykardie, Arrhythmien und pektanginöse Beschwerden. Zusammengefasst kann aus der aktuellen Literatur berichtet werden, dass während der kardialen MRT-Stress-Diagnostik sowohl nicht-kardiale als auch kardiale Nebenwirkungen bei 2.7% der getesteten Patienten auftreten, sodass laut Kuijpers et al. weniger unerwünschte Wirkungen zu vermerken sind als bei der Stress-Echokardiographie (3.5%) [38, 46]. In der aktuellen Literatur wird die kardiale Stress-MRT-Diagnostik mittels Dobutamin als sichere und gut etablierte diagnostische Methode gewertet, um myokardiale Wandbewegung, Perfusion und Narbenareale sicher und nicht-invasiv detektieren zu können [37, 44, 47].

1.4 AKTUELLE THERAPIE

1.4.1 Zeitpunkt der chirurgischen Intervention

Dem Bland-White-Garland-Syndrom liegt eine Koronaranomalie zu Grunde, die intrauterin noch asymptomatisch, postpartal hingegen rasch symptomatisch werden kann. In der aktuellen Literatur wird angenommen, dass eine präoperativ verminderte linksventrikuläre Funktion in Zusammenhang mit minderwertiger postoperativer Regenerationsfähigkeit und erhöhter Mortalität steht [15]. Auf dieser Annahme stützt die Empfehlung der aktuellen Literatur, nach Diagnosesicherung sobald als möglich eine chirurgische Intervention folgen zu lassen, um ischämische Myokardschäden frühzeitig verhindern oder eine Progredienz der Schäden minimieren zu können [13, 15, 21], unabhängig von der in der Literatur beschriebenen Hypothese, dass ein junges Alter bei Korrekturoperation einen Risikofaktor darstelle [22].

1.4.2 Chirurgische Technik

Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom sind unbehindert einer hohen Mortalität ausgesetzt [48]. Verschiedene Operationstechniken wurden in der Literatur diskutiert und evaluiert, um einer optimalen chirurgischen Intervention nahezukommen.

Verglichen wurden Techniken, die die Ligatur der fehlerhaft entsprungenen LCA beinhalteten. Verschiedene Bypass-Transplantate (engl.: „Grafts“) wurden in Erwägung gezogen; Anastomosen wurden zwischen der linken Arteria subclavia und der LCA gebildet [22]. Obwohl die Technik der LCA-Ligatur lange als präferierte Operationsmethode galt und zunächst mit guten Langzeitprognosen imponierte, zeigen andere Studien eine hohe Mortalitätsrate nach

erfolgter LCA-Ligatur [20]. Die Operationsmethode der Zwei-Koronar-Technik mittels der direkten Reimplantation der linken Koronararterie auf die Aorta gilt nach heutigem Wissenschaftsstand als Operation der Wahl und stellt eine im Vergleich einfache und sichere Methode dar, ein Bland-White-Garland-Syndrom zu beheben. Sie überzeugt mit sehr niedrigen Mortalitätsraten, die in manchen kürzlich veröffentlichten Studien sogar gegen null gehen, und setzt sich somit gegenüber anderen genannten Techniken durch [13, 24, 49].

1.4.3 Herzersatztherapie

Die Methode der Wahl in der Behandlung pädiatrischer Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom ist die chirurgische Intervention mit Bildung eines Zwei-Koronar-Systems [7, 50]. Dieses Vorgehen stellt bei Patienten mit suffizienter interkoronarer Kollateralbildung und mild verminderter ventrikulärer Pumpfunktion eine sichere therapeutische Option mit sehr niedrigen Mortalitätsraten dar [51]. Die Mehrzahl der Patienten weist bei Diagnose hingegen eine ausgeprägte ventrikuläre Dysfunktionen auf [7], die das Komplikationsrisiko einer chirurgischen Intervention ausdrücklich erhöhen können [51]. Dank fortschreitender perioperativ verwendeter kardioprotektiver Techniken können auch bei pädiatrischen Patienten mit erheblich eingeschränkter kardialer Dysfunktion gute postoperative ventrikuläre Regenerationen verzeichnet werden [52]. Einige Patienten hingegen zeigen persistierende, schwerwiegende kontraktile Dysfunktionen auf und können postoperativ nicht des kardiopulmonalen Bypasses entwöhnt werden.

Eine intraoperative Implantation temporärer Kreislaufunterstützungssysteme wie ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) oder LVAD (engl.: „left ventricular assist devices“) ermöglichen den Erhalt des systemischen Blutflusses. Zudem verhindern sie eine progrediente Dekompensation des Herzens und können somit zu einer Regeneration der ventrikulären Funktion unterstützend beitragen [51]. Überlebensraten von 66% können bei Patienten mit kreislaufunterstützenden Systemen nach Korrekturoperation bei Bland-White-Garland-Syndrom in der aktuellen Literatur berichtet werden. In Anlehnung an das „registry of the extracorporeal life support organisation“ [53] werden hingegen Überlebensraten von 45% bei der Verwendung eines ECMO bei pädiatrischen Patienten nach Herzoperationen berichtet [51].

Zahlreiche Studien berichten, dass selbst bei Patienten mit gravierender kardialer Dysfunktion die Verwendung von ECMOs oder LVADs eine Besserung der Symptomatik und die Möglichkeit einer langfristigen Regeneration linksventrikulärer Funktion ermöglichen kann [48, 51, 52].

Manche Autoren hingegen erwägen bei ausgeprägter postoperativer Dysfunktion die Möglichkeit einer Herztransplantation [53]. Diese könnte eine signifikante Verbesserung der Symptomatik und ein Überleben des Patienten erreichen. Ein großes Problem stellt jedoch die Limitierung der Transplantationschirurgie durch den Mangel an Spenderorganen dar. In diesem Zusammenhang sei die Sterblichkeit von 20-30% pro Jahr der auf der Warteliste stehenden Patienten erwähnt [54]. Auch die lebenslang notwendige Immunsuppression ist nachteilig. Letztlich müssen auch die hohen Kosten dieses Verfahrens als Nachteil genannt werden. International liegt die Ein-Jahres-Überlebensrate bei Herztransplantation bei 79% [28]. Unter Einbeziehung der Warteliste wurde 2001 für Deutschland nach Herztransplantation eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 66 % ermittelt [55]. In der aktuellen Literatur wird daher die Möglichkeit einer Herztransplantation bei Kindern nach erfolgter Korrekturoperation des Bland-White-Garland-Syndroms als ultima ratio eingestuft [51-53].

Obwohl mechanische Kreislaufunterstützungssysteme eine bedeutende Rolle in der postoperativen Behandlung des Bland-White-Garland-Syndroms einnehmen, ist bisher wenig über prädiktive Faktoren für die Verwendung von Assistensystemen bekannt. Nasseri et. al. nennen sowohl eine verminderte Ejektionsfraktion, eine reduzierte Verkürzungsfraktion als auch einen dilatierten linken Ventrikel (=LVEDD) >4 cm als sichere Indikatoren für die Verwendung eines Assistensystems [48].

1.5 PROGNOSE UND AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND

1.5.1 Überlebensraten

Die veröffentlichten Mortalitätsraten von pädiatrischen Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom variieren in der aktuellen Literatur. Unbehandelt liegt die Mortalität bei annähernd 90% im ersten Lebensjahr [4, 56]. Wird die Koronaranomalie rechtzeitig erkannt und suffizient behandelt, variiert die Sterblichkeit in älteren Studien von 45%-100% [57]. In der aktuellen Literatur hingegen konnten Mortalitätsraten von 0-17% berichtet werden [13, 58, 59].

1.5.2 Langzeitergebnisse

Präoperativ dominiert bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom eine stark verminderte linksventrikuläre Funktion. Diese kann mit einer verminderten Pumpfunktion, einem dilatierten linken Ventrikel sowie einer ausgeprägten Mitralklappeninsuffizienz einhergehen [20, 22]. Trotz gravierender myokardialer Dysfunktion bei Diagnosestellung der Koronaranomalie wird in der Literatur von einer imposanten Regenerationsfähigkeit der ventrikulären Funktion berichtet [13, 22, 27]. Diesen Annahmen gegenübergestellt kann in aktuellen Studien berichtet werden, dass eine schwerwiegende Verminderung der ventrikulären Funktion und im Besonderen die Ausbildung von Narbenarealen (engl.: „late enhancement“) zu irreversiblen myokardialen Störungen führen können. Diese wiederum können eine langfristige und vollständige Regeneration der ventrikulären Funktion verhindern und eine lebenslange kardiologische Verlaufskontrolle indizieren [7, 60].

1.6 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG

1. Welche präoperativ erhobenen Daten bei pädiatrischen Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom zeigen einen prädiktiven Wert bezüglich der Langzeitevaluation der linksventrikulären Funktion?

2. Wie stellen sich Langzeitergebnis und Regeneration der linksventrikulären Funktion in Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, linksventrikulärem enddiastolischem Diameter und Mitralklappenfunktion nach erfolgter Korrekturoperation dar?

3. Stellt eine MRT-Untersuchung ein suffizientes Verfahren zur Evaluation linksventrikulärer Funktion, myokardialer Wandbewegung, Perfusion und Narbenbildung bei der Langzeitdiagnostik von Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom dar?

4. Bedeutet eine Stresstestung mittels kardialer MRT-Untersuchung ein sensitiveres Verfahren zur Detektion myokardialer Wandbewegungsstörungen, Perfusionsdefizite und Narbengewebe als eine basale MRT-Diagnostik?

5. Eignet sich eine spiroergometrische Belastungsprüfung anstelle einer MRT-Stresstestung als Verfahren zur Beurteilung kardialer Leistungsfähigkeit in der Langzeitevaluation der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom?

2 Methodik

Im folgenden Teil der Studie sollen die verwendeten Methoden und die ermittelten Parameter in ihrer Gesamtheit dargestellt und erläutert werden.

Um eine übersichtliche Ansicht über den Aufbau der vorliegenden Dissertation zu erhalten, soll nachfolgend zusammenfassend ein Überblick über diagnostizierte Parameter und den zeitlichen Verlauf der klinischen Untersuchungen erfolgen.

Zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten Datenerhebung und Diagnostik der linksventrikulären Herzfunktion sowie der Mitralklappenfunktion mittels Echokardiographie. Diese Zeitpunkte wurden in der hier vorliegenden Arbeit als „präoperativ“, „postoperativ“ (=am 5. postoperativen Tag) und als „Follow-up“-Untersuchung (im Mittel 5,8 Jahre postoperativ) deklariert.

Die erhobenen Parameter der drei Untersuchungszeitpunkte wurden mit einer vierten Nachuntersuchung – im Mittel 10,6 Jahre nach erfolgter Korrekturoperation – verglichen. Diese vierte und aktuellste Nachuntersuchung erfolgte anhand kardialer MRT-Diagnostik und stellt den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar.

Anhand kardialer MRT-Diagnostik erfolgten die Bestimmung linksventrikulärer Funktionsparameter, der Mitralklappenfunktion sowie eine Vitalitätsdiagnostik des Herzens. Sie beinhaltete unter anderem die Detektion myokardialer Wandbewegungsstörungen während der Herzaktion.

Ebenfalls erfolgte durch kardiale MRT-Diagnostik die Untersuchung myokardialer Perfusionsdefizite, die mittels Signalintensitäten nach Kontrastmittelapplikation definiert wurden. Bei der visuellen Auswertung wurde das Signalverhalten während der maximalen Kontrastierung des Myokards beurteilt, wobei eine Hypointensität einen Perfusionsdefekt nachwies.

Als weitere diagnostische Maßnahme wurde das untersuchte Patientenkollektiv durch kardiale MRT-Untersuchung auf die Präsenz einer Myokardnarbe geprüft.

Die Diagnose erfolgte als verspätete Anreicherung (engl.: „late enhancement“); begutachtet wurde die zeitlich versetzte, myokardiale Anreicherung nach Kontrastmittelapplikation. Stellte sich diese Kontrastmittelanreicherung zeitlich verzögert dar, konnte von einer Narbenbildung ausgegangen werden.

Die anhand kardialer MRT-Diagnostik ermittelten Parameter wurden jeweils unter zwei verschiedenen Messbedingungen bestimmt. Zunächst wurde die Messung unter physiologischen

Ruhebedingungen vorgenommen, ohne die Zugabe jeglicher sympathomimetischer Medikation. Dieses Verfahren wurde in der hier vorliegenden Arbeit als „Ruhe – MRT“ deklariert.

Als weiteres Diagnoseverfahren erfolgte die kardiale MRT-Untersuchung als Stresstestung, bei dem eine kardiale Belastung durch Dobutamin-Gabe induziert wurde. Diese Untersuchungsmethode wurde in der vorliegenden Arbeit als „Stress – MRT“ bezeichnet.

Die MRT-Stresstestung unterzogen wir einer vergleichenden Analyse im Hinblick auf ein weiteres Belastungsverfahren; der Spiroergometrie, die zeitlich parallel zu der MRT-Diagnostik durchgeführt wurde.

2.1 UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV

In die Untersuchungen der hier vorliegenden Arbeit konnten 21 Patienten integriert werden, die ein Bland-White-Garland-Syndrom aufzeigten.

Alle Patienten wurden am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ prämediziert und einer Korrekturoperation zugeführt. Die Zeiträume der Operation erstreckten sich über mehrere Jahre, der erste Patient wurde 1992, der letzte im Jahre 2007 operiert.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv, von denen neun weibliche und zwölf männliche Patienten in die Studie integriert werden konnten, betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation 2,8 Jahre, mit einer Spanne von 0,1 bis 10,5 Jahren.

Das mittlere Operationsgewicht der Patienten lag bei 12,4kg, das leichteste Kind wog dabei 4kg, das schwerste 38kg.

Bei allen Patienten erfolgte die Verrechnung der erhobenen Daten zu Vergleichszwecken mit der jeweiligen Körperoberfläche (BSA = „body surface area“) des Patienten. Sie betrug im Durchschnitt innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs 0,53 m² (Spanne: 0,25-1,26 m²).

Vor der Korrekturoperation erhielten alle untersuchten Patienten eine umfassende Diagnostik, bei der unter anderem auch eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt wurde. Anhand dieser Form der Bildgebung konnte der Grad der Kollateralbildung zwischen den Versorgungsgebieten der linken und rechten Koronararterie dargestellt und als „suffizient“ oder „defizitär“ deklariert werden.

Als „defizitäre“ Kollateralbildung wurde hierbei die verzögerte Passage des Kontrastmittels von der rechten Koronararterie mittels Kollateralkreisläufen in die linke Koronararterie sowie die Abwesenheit von arteriovenösen Shunts auf Höhe des Truncus pulmonalis definiert [48].

Insgesamt wiesen zehn Patienten präoperativ eine suffiziente-, elf eine defizitäre Kollateralbildung auf.

Als weitere diagnostische Maßnahme erfolgte die Beurteilung der elektrischen Aktivität des Herzens anhand eines Elektrokardiogramms. Hierbei sollten myokardiale Ischämiezeichen, in unserer Untersuchung definiert als tiefe Q-Wellen in der Ableitung aVL nach Goldberger, detektiert werden. Die Einteilung erfolgte nach „vorhanden“ und „nicht vorhanden“.

Insgesamt wiesen 17 Patienten tiefe Q-Wellen in der Ableitung aVL nach Goldberger auf, vier zeigten keine pathologischen EKG-Veränderungen.

Bei allen Patienten erfolgte eine präoperative sonographische Untersuchung des Herzens, bei der als Parameter die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion, der LVEDD/BSA und die Mitralklappenfunktion evaluiert wurden.

Im Schnitt wiesen die Patienten eine präoperative Ejektionsfraktion von 42,9% (Spanne: 19%-76%), eine präoperative Verkürzungsfraktion von 21,7% mit einer Spanne von 7%-50% und einen LVEDD/BSA von 9,7 cm/m² auf (Spanne: 3,58 cm/m²-18,85 cm/m²).

Zudem erfolgte die Bestimmung der Mitralklappenfunktion vor Beginn der Korrekturoperation. Bei sieben Patienten konnte präoperativ keine Mitralinsuffizienz diagnostiziert werden, zwei Patienten zeigten eine Mitralinsuffizienz ersten Grades, drei präsentierten sich mit einer Mitralinsuffizienz zweiten Grades, sieben wiesen eine Mitralinsuffizienz dritten Grades auf; zwei Patienten offenbarten präoperativ eine Mitralinsuffizienz vierten Grades.

Bei sieben von 21 Patienten musste eine temporäre mechanische Kreislaufunterstützung erfolgen. Bei sechs Patienten wurde ein LVAD, bei einem ein ECMO verwendet, welche im Schnitt 6,2 Tage nach Operationszeitpunkt explantiert werden konnten.

Die postoperative Hospitalisierungsdauer der Patienten auf der Intensivstation wurde dokumentiert und in Tagen angegeben.

Details des Patientenkollektivs und der präoperativen Daten sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst:

Tabelle 2.1: Präoperative Patientendaten

Patienten- nummer	Alter bei OP (Jahre)	Gewicht bei OP (kg)	BSA bei OP (m ²)	Geschlecht	Q-Welle *	MI (Grad)	EF (%)	FS (%)	LVEDD/BSA (cm/m ²)	Kollaterali- sierung
1	1.8	8	0.42	w	ja	3	48	24	7.21	suffizient
2	0.4	5	0.28	w	ja	2	37	7	18.09	defizitär
3	2.1	12.9	0.59	w	nein	3	56	29	6.14	suffizient
4	0.3	4	0.25	w	ja	3	38	22	8.49	defizitär
5	0.4	5.7	0.31	w	ja	0	42	20	k.A.	defizitär
6	0.7	5.6	0.31	m	ja	3	76	30	9.90	defizitär
7	0.4	5.3	0.29	m	ja	0	23	13	11.20	defizitär
8	10.5	38	1.26	m	nein	2	68	31	3.58	suffizient
9	3.2	16	0.67	m	ja	3	52	22	5.82	suffizient
10	5	20	0.80	m	ja	0	56	27	5.91	suffizient
11	10.5	29.5	1.06	m	nein	2	29	25	4.44	suffizient
12	6	24	0.89	m	ja	1	25	50	5.70	suffizient
13	9	20	0.84	m	nein	0	70	33	4.29	suffizient
14	5	25	0.93	m	ja	0	62	30	5.60	suffizient
15	0.4	5.9	0.31	m	ja	0	45	22	11.48	suffizient
16	0.6	8	0.39	m	ja	1	19	9	10.90	defizitär
17	0.3	5.5	0.31	w	ja	4	36	9	17.55	defizitär
18	0.3	5	0.29	w	ja	3	20	12	15.24	defizitär
19	0.1	8.3	0.40	w	ja	3	44	18	7.91	defizitär
20	0.9	5.7	0.32	w	ja	0	37	15	18.85	defizitär
21	0.4	4	0.26	m	ja	4	19	7	15.88	defizitär

* = tiefe Q-Welle in EKG Ableitung aVL; BSA="body surface area" (=Körperoberfläche); EF=Ejektionsfraktion; FS=Verkürzungsfraktion; k.A.=keine Angabe; LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; m=männlich; MI=Mitralinsuffizienz; w=weiblich

2.2 OPERATIONSTECHNIK

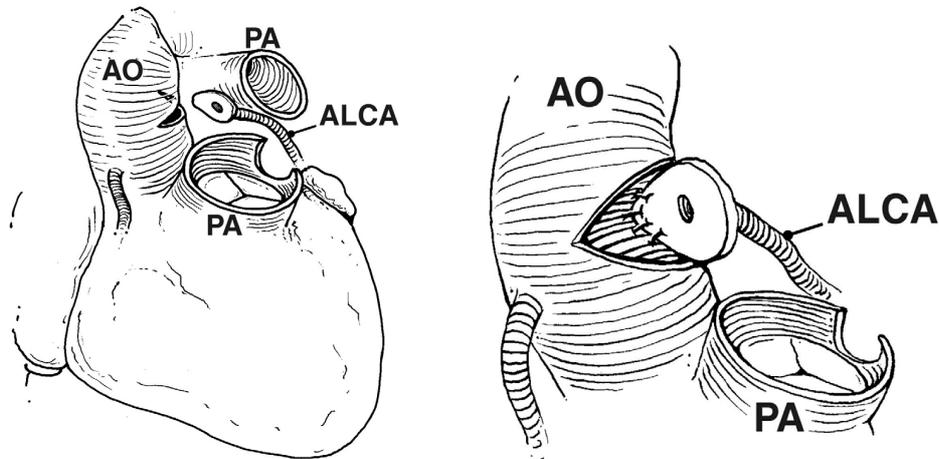


Abbildung 2.1: Direkte Reimplantation der fehlerhaften LCA in die Aorta. Links: Die LCA wird mit einem großen Stück der Pulmonalarterie ausgeschnitten. Rechts: Die fehlerhafte LCA wird mitsamt der Gewebefläche in einer End-zu-Seit-Anastomose auf die Aorta gesetzt. AO=Aorta; ALCA=„anomalous left coronary artery“ (dt.=fehlerhafte LCA); PA=Pulmonalarterie [59].

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt, sowie bicavale Zugänge und ein kardiopulmonaler Bypass angelegt und eine moderate Hypothermie (Temperatur rektal 20° - 30°) induziert.

Nachdem die Aorta abgeklemmt und die Präparation der rechten und linken Pulmonalarterie erfolgt war, wurde kalte Kardioplegielösung (10 ml/kg; Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Albach, Deutschland), gefolgt von einer mit Hydroxylstärke versehenen Kardioplegielösung (15 ml/Kg; Fresenius AG, Homburg, Deutschland) in die Aortenwurzel und den Hauptstamm der Pulmonalarterie injiziert, wie schon bei anderen Autoren beschrieben [25].

Die angewandte chirurgische Technik wurde im Detail in den angegebenen Artikeln beschrieben und hat sich seitdem nicht mehr geändert [25, 50]. Bei allen Patienten wurde eine direkte Reimplantation der linken Koronararterie in die ascendierende Aorta vollzogen (vgl. Abbildung 2.1). Um eine spannungsfreie Verbindung zwischen der linken Koronararterie und der Aorta gewährleisten zu können, wurde bei einem Patienten, der eine längere Anastomose aufgrund seiner anatomischen Sinuslage benötigte (die linke Koronararterie entsprang aus dem „non-facing-sinus“), ein pulmonalarterieller Verschlusslappen mit einer Technik nach Stiles et al. verwendet [61].

Nach der direkten Reimplantation der linken Koronararterie erfolgte die Rekonstruktion des Pulmonalsinus mittels autologem nativen Perikard. Nachdem die chirurgische Reimplantation erfolgt war, wurde die Gefäßkontinuität des zuvor geteilten Truncus pulmonalis mittels direkter

Anastomosierung bei fortlaufender Naht (Nahtmaterial: polypropylene Monofilamente) wieder hergestellt.

2.2.1 Einteilung der anatomischen Sinusanlage

Die Anatomie der pulmonalen Sinusanlage in Bezug zur Aorta wurde intraoperativ durch den Chirurgen beurteilt und entsprechend ausgewiesen als „right-facing-sinus“ (rfs), „left-facing-sinus“ (lfs) und „non-facing-sinus“ (nfs), entsprechend der Sicht des Chirurgen mit direktem Blick auf die Aortenwurzel [48].

2.3 ECHOKARDIOGRAPHIE UND DATENERHEBUNG

Die Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter erfolgte zu den Zeitpunkten „präoperativ“, „postoperativ“ (= am 5. postoperativen Tag) und „Follow-up“ (im Mittel 5,8 Jahre nach erfolgter Korrekturoperation) durch echokardiographische Diagnostik. Alle Patienten wurden mittels eines Vivid 7 Echokardiographiegerätes (Firma General Electrics, Medical Systems, Norwegen) untersucht. Für die spätere Auswertung wurden jeweils mittels des Vierkammerblicks 2D-Bilder und Doppler-Flussgeschwindigkeiten aufgenommen. Alle Patienten befanden sich während der Untersuchung in einer linkslateral liegenden Position, in Ruheatmung und im Sinusrhythmus.

2.3.1 Bestimmung der Ventrikelparameter in der Echokardiographie

Aufgrund der Möglichkeit eines raschen, nicht-invasiven und kostengünstigen Verfahrens zur Illustration morphologischer und funktioneller Defizite des Herzens [62] wurden folgende Parameter präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-up anhand echokardiographischer Bildgebung ermittelt: Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.

Die Untersuchung wurde mit der transthorakalen 2-D-Echokardiographie eingeleitet.

Zunächst wurden in der parasternal langen Achse die Durchmesser der Aortenwurzel und des linken Vorhofs bestimmt. Ausgehend von dieser Schnittebene erfolgten in der M-Mode-Technik auch die Ausmessung von Septum- und Hinterwanddicke sowie des endsystolischen (LVESD) und enddiastolischen (LVEDD) Durchmessers des linken Ventrikels. Aus den beiden zuletzt genannten Werten wurde die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion berechnet [62]. Im Vierkammerblick erfolgte ebenfalls eine Ausmessung des linken Ventrikels:

Endsystolisch und enddiastolisch wurden jeweils die Längsschnittfläche bestimmt und nach der Simpson-Methode die entsprechenden Volumina sowie die Ejektionsfraktion errechnet [62].

Entsprechend der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie können folgende Schweregrade definiert werden:

- normale Ejektionsfraktion ($>50\%$)
- leichtgradig reduzierte Ejektionsfraktion (40-50%)
- mittelgradig reduzierte Ejektionsfraktion (25-40%)
- hochgradig reduzierte Ejektionsfraktion ($<25\%$) [62, 63].

2.3.2 Bestimmung der Mitralklappenfunktion in der Echokardiographie

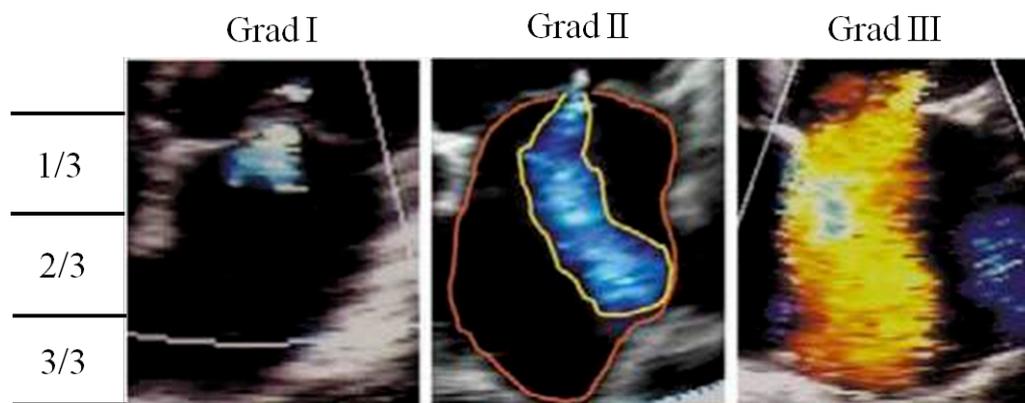


Abbildung 2.2: Farbdopplerdarstellung des Regurgitationsjets bei Mitralsuffizienz in den linken Vorhof. Die drei Beispiele zeigen drei Schweregrade anhand der Drittelung des Vorhofs. (Das mittlere Bild zeigt zusätzlich das Verhältnis zwischen Jetfläche (gelbe Kontur) und Vorhoffläche (rote Kontur)).

In den meisten medizinischen Zentren erfolgt bis heute eine Abschätzung des Schweregrads einer Klappeninsuffizienz anhand der Größe des Regurgitationsjets mittels Farb-Doppler in der Echokardiographie [62].

Die verwendete Jetflächen- oder Jetlängen-Methode stellt die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzte echokardiographische Methode zur Beurteilung von Klappeninsuffizienzen dar. Mit Hilfe der Farb-Doppler-Technik konnte die Ausbreitung des turbulenten Regurgitationsflusses in den linken Vorhof bewertet werden, wobei die Jetlänge, d.h. die Ausbreitung des Jets in den Vorhof, unterschiedlichen Schweregraden zugeordnet werden konnte (vgl. Abbildung 2.2).

Es folgte die Einteilung in vier Schweregrade, wobei der Vorhof von der Klappe bis zum Dach in Drittel unterteilt wurde und die Grade von I bis III einer Jetausbreitung in das erste, zweite oder dritte Drittel entsprechen. Ergänzt wurde ein vierter Grad mit einer Jetausbreitung bis in die Pulmonalvenen [62]. Die Jetfläche wurde planimetriert und in Relation zur Vorhoffläche gesetzt. Eine Jetfläche von 0%-20% der Vorhoffläche entsprach einem geringen, 20-40% einem mittleren und $> 40\%$ einem hohen Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz [62].

In unserer Untersuchung erfolgte die Beurteilung mittels parasternaler langer Achse, parasternalem Kurzachsenblick und des Vierkammerblicks.

Eine Mitralinsuffizienz wurde per definitionem in Anlehnung an Helmcke et al. als vorhanden angesehen, wenn der Regurgitationsjet blaue, grüne oder aus den beiden Farben bestehende Mosaikbeinhaltete, die – von der Mitralklappe ausgehend – während der Systole in den linken Atrium vordrangen [64]. Die Mitralinsuffizienz wurde in Anlehnung an Buck et. al. benannt und als abwesend (Grad 0), mild (Grad I), moderat (Grad II), hochgradig (Grad III) und massiv (Grad IV) eingestuft [65, 66].

Aufgrund der kleinen Fallzahl von 21 Patienten bündelten wir die Grade der Mitralinsuffizienz, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten. Es wurden drei Gruppen gebildet. Grad 0 erfasste diejenigen Patienten ohne eine defizitäre Mitralklappe, Grad I und II sowie Grad III und IV wurden in einer Gruppe zusammengefasst.

2.4 MRT-MESSUNG UND DATENERHEBUNG

Die Studie wurde in einem 1.5 Tesla MRT mit 5-Kanalspule (Philips Achieva 2.6) durchgeführt. Nach sorgfältiger mündlicher und schriftlicher Aufklärung aller Studienteilnehmer über die Studienbedingungen wurde die Zustimmung aller Patienten bzw. bei Kindern unter 18 Jahren die der Eltern eingeholt.

Kinder unter fünf Jahren erhielten vor Beginn der MRT-Untersuchung als Sedierung zunächst eine einmalige Gabe von Dormicum (Midazolam), 0,1 mg/kg intravenös, schließlich folgte eine Applikation von Propofol (2,5 – 4,0 mg/kg/h). Bei Patienten über fünf Jahre konnte die Untersuchung ohne Sedierung erfolgen. Die Patienten bewahrten eine Spontanatmung und erhielten ein kontinuierliches Monitoring, das ein EKG und eine transkutane Pulsoxymetrie umfasste.

2.4.1 Bestimmung der Ventrikelparameter mittels kardialer MRT-Diagnostik

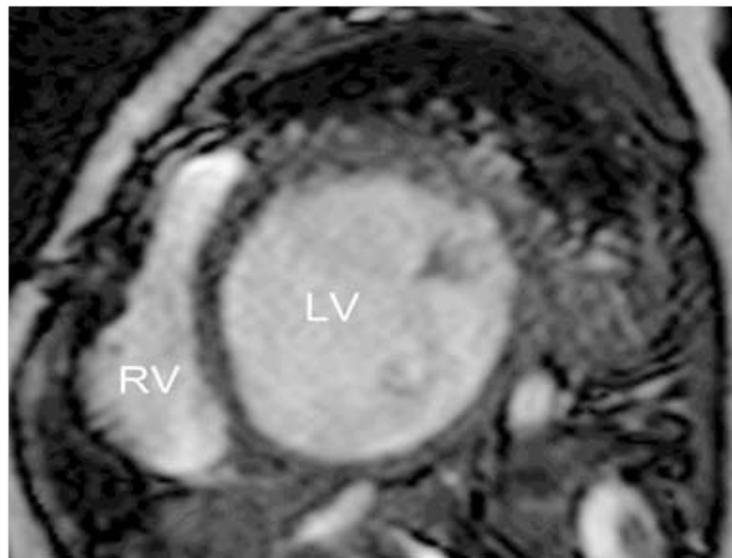


Abbildung 2.3: MRT-Aufnahme eines dilatierten linken Ventrikels bei einem Patient mit Bland-White-Garland-Syndrom. LV=linker Ventrikel; RV=rechter Ventrikel [7]

In der hier vorliegenden Studie erfolgte anhand kardialer MRT-Diagnostik eine Nachuntersuchung aller Patienten, die im Mittel nach 10,6 Jahren einer Korrekturoperation zugeführt wurden. Diese Nachuntersuchung umfasste eine detaillierte Darstellung der linksventrikulären Herzfunktion. Sie beinhaltete die Betrachtung der ventrikulären Morphologie des Herzens mittels des Vierkammerblicks und Kurzachsenschnitte in MRT-Sequenzen. Folgende Parameter wurden mittels kardialer MRT-Diagnostik bestimmt:

Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.

Für die Volumenberechnung des linken und rechten Ventrikels bedurfte es der Erfassung des systolischen und diastolischen Ventrikelumfangs (vgl. Abbildung 2.3). Die Scheibchensummationsmethode ermöglicht, mit Hilfe von speziellen Integrationsverfahren die ventrikulären Volumina mit hoher Genauigkeit zu ermitteln. Anhand dieser Methode ließen sich die Parameter enddiastolisches sowie endsystolisches Volumen (EDV und ESV), Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen und Ejektionsfraktion bestimmen. Dabei wurden Schichtflächeninhalte (V_i) einer Herzphase aufaddiert, um schließlich zu einer Volumenapproximation (V_{gesamt}) zu gelangen [32, 67].

2.4.2 Bestimmung der Mitralinsuffizienz und Vitalitätsparameter mittels kardialer MRT-Diagnostik

2.4.2.1 Beurteilung der Mitralklappenfunktion

Um den Einfluss von Mitralklappeninsuffizienzen – ein häufig beobachteter Residualdefekt bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom – im klinischen Verlauf evaluieren zu können, wurden nicht-invasive Flussmessungen mittels kardialer MRT-Diagnostik durchgeführt.

Hierbei erfolgte die Darstellung des Blutflusses durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel mittels der Flussgeschwindigkeit von Kontrastmittelsequenzen, gemessen von der ventrikulären Seite der Mitralklappe. Die Regurgitation durch die Mitralklappe wurde von atrialer Seite aus bestimmt.

2.4.2.2 Beurteilung der Myokardperfusion

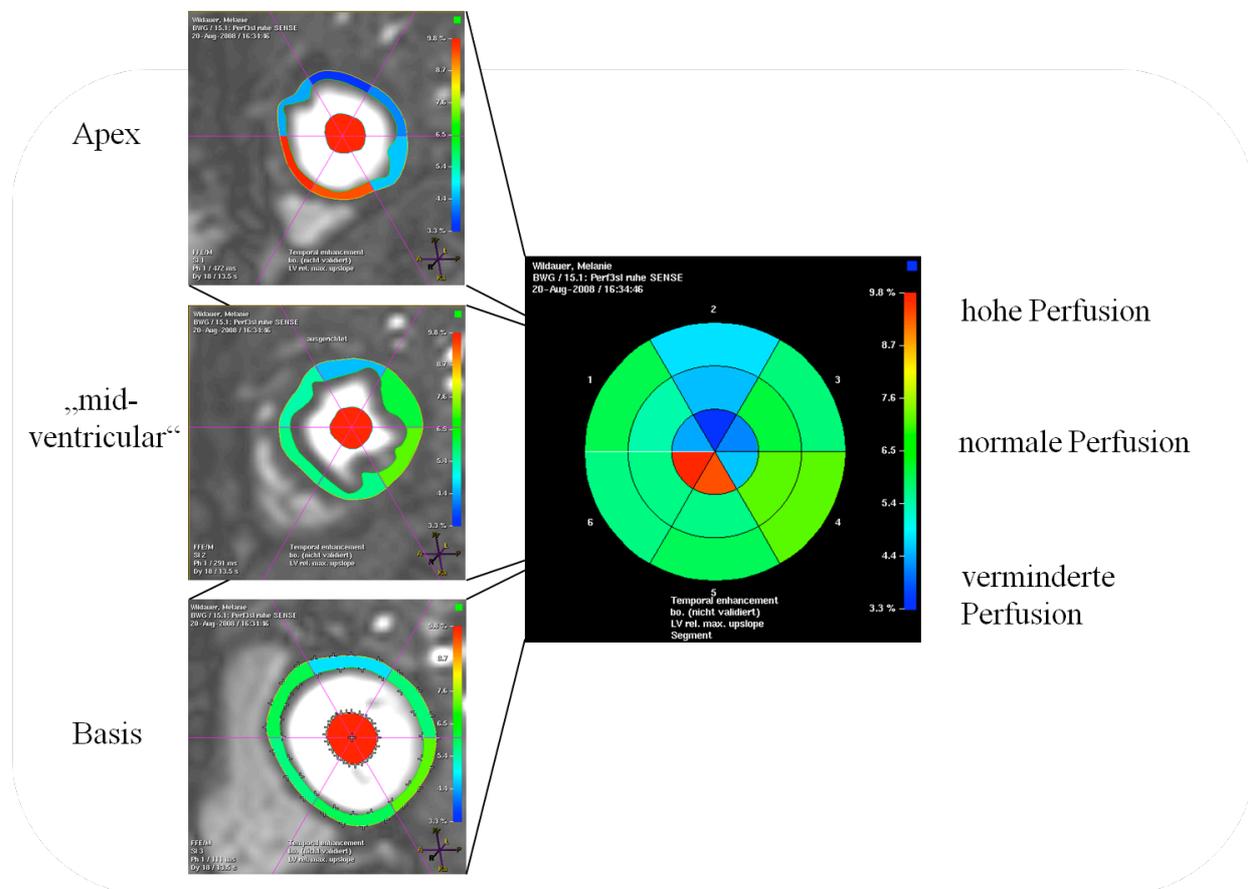


Abbildung 2.4: Dargestellt ist die linksventrikuläre Myokardperfusion mittels kardialer MRT-Diagnostik. Auf den drei Ebenen Apex, „mid-ventricular“ (=in der mittleren Ebene des linken Ventrikels) und der Ventrikelbasis sind die Signalintensitäten farblich dargestellt. Eine rasche Anreicherung des injizierten Kontrastmittels stellt sich als normal perfundiertes Myokard dar (rot und grün), blau gefärbte Areale hingegen weisen auf eine verspätete Kontrastmittelanreicherung und somit auf eine defizitäre Myokardperfusion hin.

Die MRT-Perfusionsmessung des Myokards wurde in der vorliegenden Arbeit als Ruhe- und Belastungsuntersuchung in ein kombiniertes Untersuchungskonzept zur Langzeitevaluation des Bland-White-Garland-Syndroms integriert.

Das Prinzip der MRT-Perfusionsmessung nach dem First-Pass-Effekt bestand in der Bolusinjektion eines Kontrastmittels in eine periphere Vene. Simultan wurde eine schnelle Folge T1-gewichteter MRT-Aufnahmen des Myokards gemessen, wodurch der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelanflutung im Myokard erfasst werden konnte.

Die Bestimmung der Myokardperfusion erfolgte in drei Ebenen: apikal, in der Mitte des Ventrikels (engl.: „midventricular“) und äquatorial, um mögliche, größere Perfusionsdefizite auf diesen drei Ebenen detektieren zu können (vgl. Abbildung 2.4).

Die Applikation des Magnevis wurde auf 0,1 ml/kg Körpergewicht (0,05 mmol/kg Körpergewicht) festgesetzt. Das visuelle Auswerteverfahren unterlag dem folgenden Prinzip:

Nach der Bolusinjektion und des folgenden hämatogenen Transportes des Kontrastmittels ins Myokard kam es zunächst zu einer Einwaschphase, die unter normalen Injektionsbedingungen nahtlos in eine zeitlich relativ konstante Signalintensität überging. Die Signalintensität galt dabei als Folge des raschen Austritts des Kontrastmittels aus dem Gefäßbinnenraum in das Interstitium (vgl. Abbildung 2.4).

Im Falle einer Ischämie flutete das Kontrastmittel wesentlich langsamer an; es wurde somit kein dem gesunden Myokard vergleichbares Signalmaximum erreicht, die Signalintensität blieb unterhalb des normal perfundierten Myokards. Folglich zeigte sich ein ischämisches Areal zu normal perfundiertem Myokard relativ schwächer kontrastiert. Dieser Kontrast stellte sich umso deutlicher dar, je ausgeprägter die Ischämie erschien.

2.4.2.3 Beurteilung myokardialer Wandbewegungsstörungen

Die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels erfolgte qualitativ in Anlehnung an die Nomenklatur von Herman et al. [68]:

- **Normokinesie:** normale Wandbeweglichkeit (deklariert als Grad 0)
- **Hypokinesie:** eingeschränkte, aber nicht aufgehobene Wandbeweglichkeit (deklariert als Grad I)
- **Akinesie:** Das betroffene Areal bleibt in der Systole und Diastole unbeweglich (deklariert als Grad II)
- **Dyskinesie:** systolische, paradoxe Auswärtsbewegung des Myokards (deklariert als Grad III)

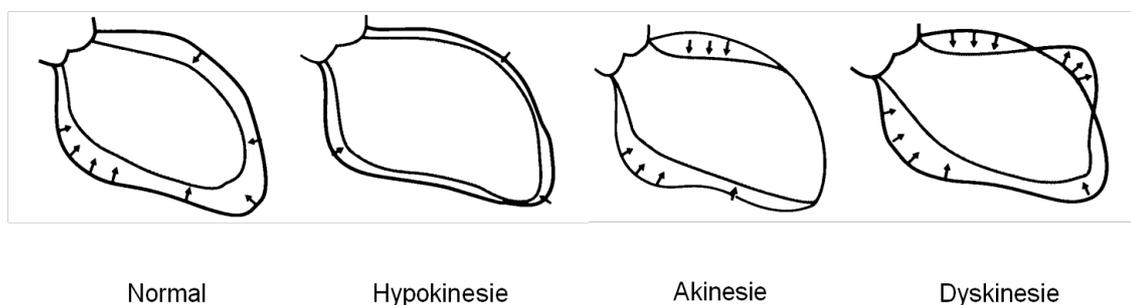


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung linksventrikulärer Wandbewegungsstörungen [68].

Für die Detektion myokardialer Wandbewegungsstörungen wurde das Myokard mittels der Cine-MRT-Diagnostik in aufeinanderfolgenden Schichten von der Herzbasis bis zur Herzspitze in der kurzen Herzachse untersucht. Bei der Cine-MRT wurden mittels einer FLASH-Sequenz

(engl.: „Fast Low-Angle Shot“) mehrere Herzphasen eines Herzzyklus aufgenommen. Eine Wandbewegungsanalyse erfolgte durch die Darstellung einer oder mehrerer Einzelschichten über den Herzzyklus. Der linke Ventrikel wurde entlang der verschiedenen Herzachsen in einzelne Segmente eingeteilt, in der klinischen Routine etablierte sich dabei das 17-Segment-Modell der „American Heart Association“: Der basale und der mittlere Kurzachsenschnitt wurden in jeweils sechs und der apikale Kurzachsenschnitt in vier Segmente unterteilt; das 17. Segment stellte die Herzspitze dar [39].

Bei der visuellen Analyse wurde der Kontraktionsablauf im Cine-Modus am Monitor beurteilt. Abweichende oder verlangsamte Kontraktionen wurden in Anlehnung an die oben genannte schematische Darstellung in die jeweiligen Grade eingeteilt.

2.4.2.4 Beurteilung myokardialer Narbenbildung („late enhancement“)

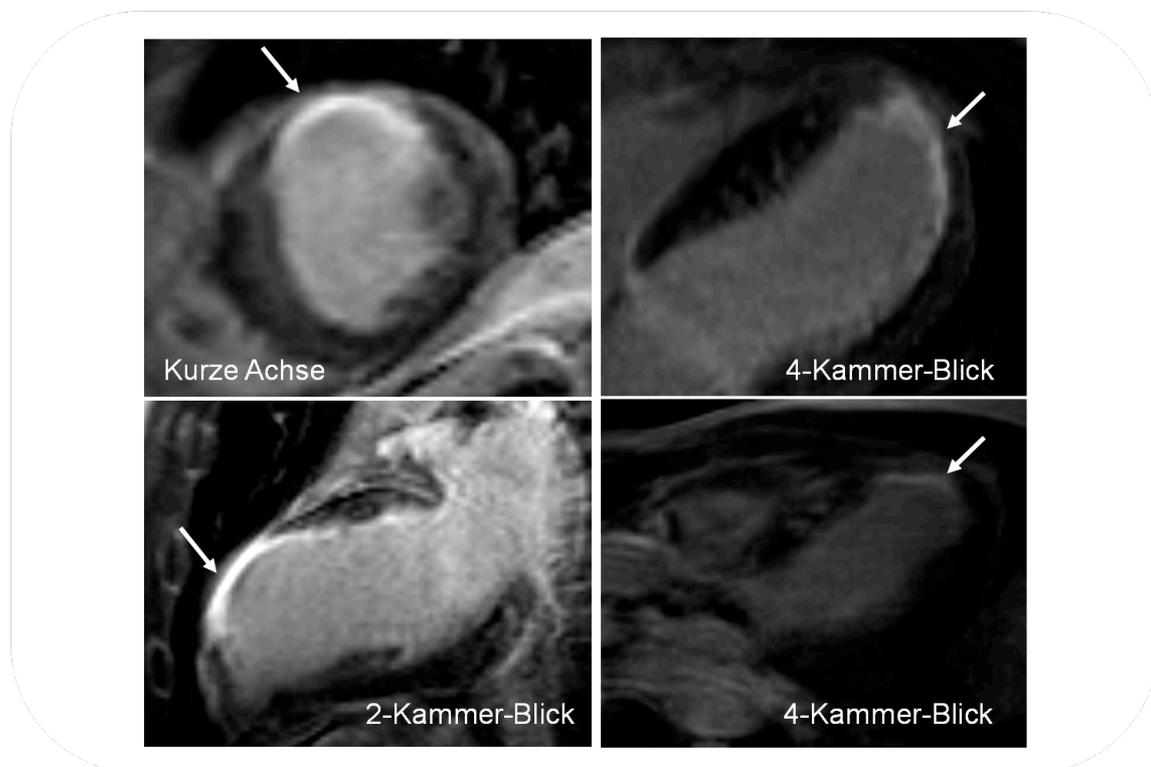


Abbildung 2.6: Dargestellt ist der linke Ventrikel in vier unterschiedlichen MRT-Einstellungen sowie das Phänomen des „late enhancements“, also der verspäteten Anreicherung von Kontrastmittel in myokardialen Narbenarealen. Das infarzierte Narbenareal stellt sich signalreich, also weiß gefärbt dar (siehe Pfeile), während vitales Myokard signalarm und somit dunkel erscheint.

Um myokardiale Narbenareale mit Hilfe kardialer MRT-Diagnostik detektieren zu können, wurde das Prinzip der verspäteten Anreicherung (engl.: „late enhancement“) angewandt.

Klinisch wird unter „late enhancement“ die verzögerte Darstellung von kontrastmittelanreichernden Myokardarealen, ca. 10 Minuten nach intravenöser

Kontrastmittelinjektion, verstanden. Es wurden ein Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Blut und seine Anreicherung im Myokard abgewartet, um Narbenareale detektieren zu können (vgl. Abbildung 2.6). Technisch wird das „late enhancement“ als Bildgebung mittels Inversion-Recovery-Sequenzen 10 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelinjektion in der so genannten Äquilibriumphase verstanden [45].

Durch den Effekt des „late enhancements“ und durch die Auswertung visueller Kontrastunterschiede konnte eine Differenzierung zwischen vitalem Myokard und Narbengewebe evaluiert werden. Erfolgte eine zeitlich versetzte, endomyokardiale Anreicherung nach Kontrastmittelapplikation, gingen wir von einer Narbenbildung aus. Die Einteilung erfolgte in Grade (Grad 0-III). Um eine suffiziente Fallzahl der Patienten bei den Analysen zu gewährleisten, bündelten wir die Grade myokardialer Narben wie folgt: Grad 0 = kein Anzeichen einer Narbe, Grad I = Narbe ersten Grades, Grad II = Narbe zweiten und dritten Grades.

2.4.3 Stressdiagnostik mittels kardialer MRT-Untersuchung

Myokardiale Defizite der Perfusion, der Wandbewegung, sowie Störungen der Myokardfunktion manifestieren sich häufig erst unter Belastung. Daher erfolgte die MRT-Untersuchung zusätzlich zur Ruhetestung auch unter Stressbedingungen. Als artifizieller Induktor („Stress“) diente eine pharmakologische Belastung mit Dobutamin, welches sekundär als Folge eines Anstiegs der Herzfrequenz und der Myokardkontraktilität eine Erhöhung des myokardialen Blutflusses zur Folge hat.

Folgend werden die Indikationen und Kontraindikationen eines Dobutamin-Stress-MRT tabellarisch dargestellt:

Tabelle 2.2: Indikation und Kontraindikation einer Stress-MRT-Diagnostik

Indikation	Kontraindikation
• Belastungsinduzierte Wandbewegungsstörungen	• Hypotonie < 80mmHg
• Myokardiale Vitalitätsdiagnostik	• Instabile obstruktive Lungenerkrankung
• Bestimmung der kontraktilen Reserve	• Einnahme von Methylxanthinen innerhalb der letzten 12h vor Belastung
• Bestimmung der Transmuralität eines Defekts	• Laufende Dipyridamol-Therapie
• Evaluation der Anzahl betroffener Segmente	• Schwere Aortenklappenstenose
	• Instabile Angina pectoris
	• Akuter Myokardinfarkt < 48h

Darstellung der Indikationen und Kontraindikationen zur Durchführung einer Stress-MRT-Diagnostik mittels Dobutamin. Alle Angaben beziehen sich auf die DGK-Leitlinien 2007.

Folgend werden die Abbruchkriterien der MRT-Belastungsdiagnostik dargestellt:

- Schwere Angina pectoris, Erschöpfung oder Dyspnoe
- Pathologisches Stress-EKG
- Deutlicher Blutdruckabfall (> 40mmHg des systolischen Ausgangswertes)
- Massiver Hypertonus
- Supraventrikuläre Tachykardien oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern
- Repetitive ventrikuläre Rhythmusstörungen [38, 46]
- Abbruch durch die Eltern aufgrund subjektiven Unwohlseins des Kindes

Grundsätzlich wurde Dobutamin in ansteigender Dosierung in vierminütigen Abständen bis zu einer Maximaldosis von 40 µg/kg/min verabreicht, um den jeweiligen Patienten mit seiner Zielherzfrequenz zu belasten. Auf jeder Belastungsstufe wurden Cine-Bilder in der kurzen und

langen Herzachse aufgenommen und mit den Ruheaufnahmen verglichen. Die Herzfrequenz (HF) wurde mittels der Gleichung $HF_{\max} = (220 - \text{Alter in Jahren}) \times 0.8$ bestimmt. Daraufhin erfolgte die Injektion von Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über einen Zeitraum von vier Minuten.

Mittels der MRT-Sequenzen in kurzer Achse, Vierkammer-, Dreikammer-, und Zweikammerblick wurde der linke Ventrikel hinsichtlich seiner Morphologie und Funktion validiert. Im Anschluss hieran erfolgte - unter der Verwendung der gleichen Sequenzen - eine Steigerung der Dobutamindosis auf $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für weitere vier Minuten.

Diese Prozedur wurde fortgeführt, bis die anhand der oben genannten Gleichung errechnete maximale Herzfrequenz erreicht war oder bis die Dobutamindosis mit $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nebst einer maximalen additiven Atropindosis ($0,01 \text{ mg}/\text{kg}$), ihren maximalen Wert erlangte. Bei Erreichen der genannten Kriterien wurde die Stresstestung beendet.

Die Auswertung erfolgte semiquantitativ anhand des 17-Segment-Modells der „American Heart Association“. Wich zum Beispiel der Wandbewegungs-Score in zwei benachbarten Segmenten eines Versorgungsgebiets um mehr als zwei Score-Punkte ab, konnte von einer belastungsinduzierten Ischämie ausgegangen werden [32].

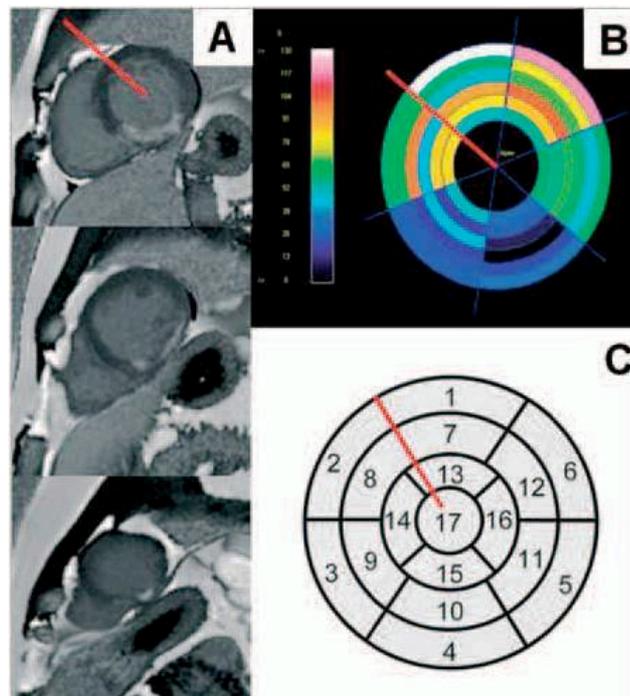


Abbildung 2.7: MRT-Datenauswertung anhand des Wandbewegungs-Scores des 17-Segment-Modells der „American Heart Association“. Zu A und C: Der Infarkt in den Segmenten 3, 4, 9, 10 und 15 führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Wandbewegung. Zu B: Rote bis grüne Areale zeigen eine vorhandene Kontraktionsfähigkeit des Myokards, blaue bis schwarze Bereiche Hypo- bis akinetische Zonen. Die rote Linie markiert den vorderen Ansatzpunkt des rechten an den linken Ventrikel. Dieser Punkt dient als Referenzpunkt für die Segmententeilung [69].

2.4.4 Stressdiagnostik mittels Spiroergometrie

Um die Aussagekraft einer Belastungsprüfung mittels kardialer-MRT-Diagnostik zu validieren, setzten wir diese Verfahren mit einem spiroergometrischen Belastungstest in einen Vergleich. In der Spiroergometrie wurden dabei der Parameter des maximalen Sauerstoffverbrauchs ($VO_{2\text{ max.}}$) mit den anhand kardialer Stress-MRT-Diagnostik erworbenen Parametern Ejektionsfraktion, Narbe, myokardiale Perfusionsdefizite und Wandbewegungsstörungen verglichen.

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde unter stufenweise ansteigender Belastung am Fahrrad oder Laufband bestimmt. Belastungen wurden nach definierten Protokollen durchgeführt, welche die Dauer und die Art festlegten. Die Laufbandergometrie war für Kinder ab drei Jahren durchführbar. Die Fahrradergometrie eignete sich nicht für Kinder unter sechs Jahren bzw. für Kinder unter 130 cm Körpergröße [35].

Als Standard wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, zudem wurden die maximale Leistung, die Belastungszeit und – bei der Laufbandergometrie – die Belastungsstrecke vermerkt.

Bei der Spiroergometrie wurden zusätzlich die Atemvolumina sowie die Atemfrequenz registriert und die Atemgase analysiert. Wichtige Volumina bildeten das Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen. Durch die Atemgasanalyse wurden die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe bestimmt. Aus diesen Messwerten wurden weitere kardiopulmonale Funktionsparameter wie anaerobe Schwelle, Sauerstoffpuls sowie Atemäquivalente berechnet. Die spirometrischen Daten dienten als indirektes Maß der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, gaben Auskunft über die Funktionalität der Atmung und gestatteten Rückschlüsse auf die aerobe bzw. anaerobe Arbeitsweise [70].

Folgend werden die Indikationen und Kontraindikationen einer spiroergometrischen Belastung tabellarisch dargestellt:

Tabelle 2.3: Indikation und Kontraindikation einer Spiroergometrie

Indikation	Kontraindikation
• Chronische Herzinsuffizienz	• Kinder unter 3 Jahren
• Selektion für Patienten für Herztransplantation	• Instabile obstruktive Lungenerkrankung
• Herzklappenerkrankungen	• Floride systemische oder kardiale Infektion
• Herzrhythmusstörungen	• Schwere Herzinsuffizienz
• Evaluierung kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit	• Schwere Aortenklappenstenose
• Evaluation der kardiopulmonalen Rehabilitation	• Instabile Angina pectoris
• Belastungsischämie	• Akuter Myokardinfarkt < 48h

Darstellung der Indikationen und Kontraindikationen zur Durchführung einer Spiroergometrie [35, 36].

Folgend werden die Abbruchkriterien der Belastungsdiagnostik in der Spiroergometrie dargestellt:

- Pektanginöse Beschwerden
- Ischämiezeichen im EKG
- Arrhythmien (Komplexe Extrasystolen, AV-Block II oder III)
- Blutdruckabfall systolisch > 10 mmHg gegenüber Ausgangswert
- Respiratorische Insuffizienz
- Koordinationsstörung, Verwirrung, Schwindel, subjektive Erschöpfung
- Hypertensive Blutdruckwerte (> 250 mmHg syst. und/oder 115 mmHg diast.)
- Erreichen der Grenzhertzfrequenz [35]

2.5 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Auswertung wurde unter Benutzung des Statistik- und Softwareprogramms SPSS 12.0 generiert.

Die klinischen Verlaufparameter wurden anhand des Friedman-Tests (nicht-parametrisch, gepaart) auf Gleichheit der Lageparameter getestet.

Zur Verwendung kam zudem der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben zur Beurteilung der Veränderungen in den Verlaufsuntersuchungen (Kapitel 3.3).

Die Parameter des Kapitels 3.4, des Kapitels 3.5.1–3.5.4 sowie des Kapitels 3.6.2 wurden anhand von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test auf die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens geprüft. Die Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung aller übrigen Parameter der Kapitel 3.5 bis 3.8 sowie Kapitel 3.10 wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests für nicht-parametrische und unverbundene Stichproben erreicht. Es folgte die graphische Darstellung mit Boxplots bzw. Streudiagrammen sowie die Prüfung der Mediane.

Die MRT-Auswertung (Kapitel 3.9) erfolgte anhand von Kreuztabellen und dem McNemar-Test für verbundene Stichproben.

Alle Ergebnisse wurden als Median mit dem minimalen und maximalen Wert (Spanne) angegeben. Zudem wurden alle Ergebnisse für den interindividuellen Vergleich auf die Körperoberfläche umgerechnet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

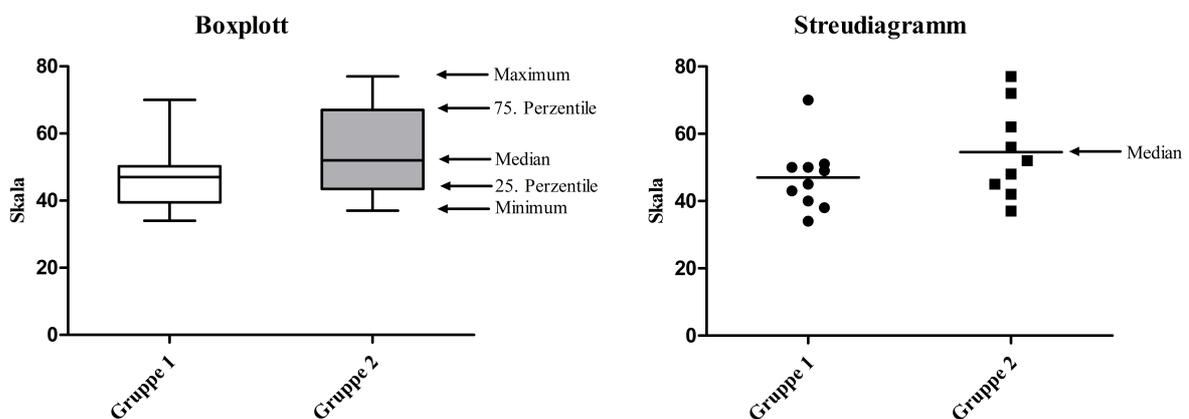


Abbildung 2.8: Illustration der Graphen dieser Arbeit. In der graphischen Darstellung der Daten in Form eines Boxplots stellen die Grenzen der Box die 25. Perzentile sowie die 75. Perzentile dar. Der Strich innerhalb der Box bzw. innerhalb eines Streudiagrammes stellt den Median dar. Die Ausläufer weisen den minimalen sowie den maximalen Datenwert aus.

3 Ergebnisse

Im folgenden Teil der Studie sollen die gewonnenen Daten und Ergebnisse des Outcomes und der Langzeitevaluation bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom ausführlich dargestellt werden.

Anfangs werden dabei die intra- und postoperativen Daten des Patientenkollektivs und die Mortalität präsentiert. Überdies werden die linksventrikulären Parameter Ejektionsfraktion (EF), Verkürzungsfraktion (FS), linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD/BSA) und Mitralklappenfunktion über ihren klinischen Verlauf dargestellt. Des Weiteren wird die anatomische Anlage der Sinusanomalie in Bezug zu myokardialer Kollateralisierung, Narbenbildung und myokardialer Perfusion aufgeführt.

Zudem wird der Zusammenhang zwischen dem Grad der Kollateralbildung und der Narbenbildung, der Präsenz pathologischer EKG-Veränderungen, myokardialer Wandbewegung und Perfusion, Werten des LVEDD/BSA sowie der Ejektionsfraktion über den klinischen Verlauf wiedergegeben.

Sodann werden die Verknüpfungen zwischen der Mitralklappenfunktion und der Verwendung temporärer Assistsysteme, der Ausbildung von Myokardnarben, den Werten des LVEDD/BSA sowie der intensivpflichtigen Hospitalisierungsdauer dargestellt.

Weiterhin erfolgt die Auswertung der Verwendung temporärer Assistsysteme in Bezug auf die Daten des LVEDD/BSA sowie auf Ejektionsfraktionen über den klinischen Verlauf.

In Beziehung gebracht wird zudem der Grad der Narbenbildung mit Ejektionsfraktionen sowie mit der Verwendung temporärer Kreislaufunterstützungssysteme.

Ferner werden die Resultate der MRT-Auswertung hinsichtlich Perfusion, Wandbewegung und Narbenbildung des Myokards evaluiert. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Ergebnisse sowohl unter Basal- als auch Stressbedingungen.

Es folgt die Analyse erhobener Daten des Methodenvergleichs zwischen den Belastungstests kardialer MRT-Diagnostik sowie der Spiroergometrie. Der Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wird mit den Daten der MRT-Diagnostik Ejektionsfraktion, Narbenbildung, myokardialer Perfusion sowie Wandbewegung korreliert.

Anschließend werden die gewonnen Ergebnisse und Daten anhand statistischer Analyseverfahren einer kritischen Überprüfung unterzogen.

3.1 INTRA- UND POSTOPERATIVE DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS

21 Patienten unterzogen sich in einem Zeitraum von 1992-2007 einer direkten Reimplantation der linken Koronararterie am Deutschen Herzzentrum Berlin. Jeder Patient überlebte die Operation.

Intraoperativ wurde bei fünf Kindern eine Mitralklappenrekonstruktion anhand einer Anuloplastie (nach Kay-Wooler oder Paneth-Plastik) vorgenommen. Vier von ihnen wiesen präoperativ eine Mitralinsuffizienz dritten Grades auf, ein Kind imponierte mit einer Mitralinsuffizienz vierten Grades.

Bei sieben von 21 Patienten erfolgte postoperativ eine temporäre mechanische Kreislaufunterstützung. Bei sechs Patienten wurde ein LVAD, bei einem eine ECMO verwendet. Im Schnitt konnten die kardialen Unterstützungssysteme nach 6,2 Tagen (Spanne: 1 – 72 Tage) entfernt werden.

Am fünften postoperativen Tag wurden mittels transthorakaler Echokardiographie folgende linksventrikuläre Funktionsparameter detailliert bestimmt: Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.

Ergänzend erfolgte eine Bestimmung der Mitralklappenfunktion. Die intra- und postoperativen Daten der in die Studie integrierten Patienten werden in Tabelle 3.1: **Intraoperative und postoperative Patientendaten** dargestellt.

Tabelle 3.1: Intraoperative und postoperative Patientendaten

Patientennummer	MI-Rekonstruktion	Assistsystem postoperativ*	Anatomie Sinus (Diagnose)	ITS (Tage)	MI postoperativ (Grad)	EF postoperativ (%)	FS postoperativ (%)	LVEDD/BSA postoperativ (cm/m ²)
1	ja	nein	nfs	72	1	37	24	6.73
2	nein	ja	rfs	16	1	45	19	7.60
3	ja	nein	rfs	1	0	k.A.	k.A.	k.A.
4	nein	nein	nfs	13	2	50	38	8.49
5	nein	nein	rfs	6	k.A.	43	k.A.	k.A.
6	ja	nein	rfs	10	1	70	35	7.03
7	nein	nein	rfs	6	2	k.A.	k.A.	k.A.
8	nein	nein	rfs	1	0	72	35	3.10
9	ja	nein	rfs	9	1	52	23	5.67
10	nein	nein	rfs	2	0	62	26	7.41
11	nein	nein	rfs	2	1	k.A.	k.A.	k.A.
12	nein	nein	rfs	1	0	42	18	4.36
13	nein	ja	nfs	11	0	77	44	3.33
14	nein	nein	rfs	3	0	56	29	4.20
15	nein	nein	lfs	4	0	48	22	8.61
16	nein	ja	nfs	11	1	40	19	8.37
17	ja	ja	lfs	18	2	51	23	9.75
18	nein	ja	rfs	11	2	34	16	10.74
19	nein	nein	rfs	8	2	50	21	8.40
20	nein	ja	nfs	18	0	38	k.A.	k.A.
21	nein	ja	rfs	12	1	49	20	8.91

*Verwendung eines kreislaufunterstützenden Assistsystems postoperativ; EF=Ejektionsfraktion; FS=Verkürzungsfraktion; ITS=Intensivstation; k.A.=keine Angabe; lfs=left-facing sinus; LVEDD/BSA=linksventrikulärer enddiastolischer Diameter bezogen auf die Körperoberfläche; MI=Mitralinsuffizienz; nfs=non-facing sinus; rfs=right-facing sinus

3.2 MORTALITÄT

Bei allen 21 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind Todesfälle bis zum heutigen Zeitpunkt (April 2012) nicht bekannt geworden. Es ergab sich im gesamten Patientenkollektiv keine postoperative Mortalität.

3.3 PARAMETER IM KLINISCHEN VERLAUF

Die Nachuntersuchungen der Patienten wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Datenerhebung erfolgte unmittelbar vor dem operativen Eingriff („präoperativ“). Im Anschluss hieran fand eine weitere Untersuchung definitionsgemäß am fünften postoperativen Tag statt („postoperativ“), eine ergänzende, als „Follow-up“ deklarierte Untersuchung erfolgte im Mittel nach 5,8 Jahren (Spanne: 0,25–13,4 Jahre). Die MRT – Untersuchung folgte im Schnitt nach 10,6 Jahren (Spanne: 0,45–17,48 Jahre).

In diesen Zeiträumen wurden jeweils die Parameter Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, Mitralklappenfunktion und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter in Bezug zur Körperoberfläche als klinische Verlaufparameter bestimmt.

3.3.1 Ejektionsfraktion im klinischen Verlauf

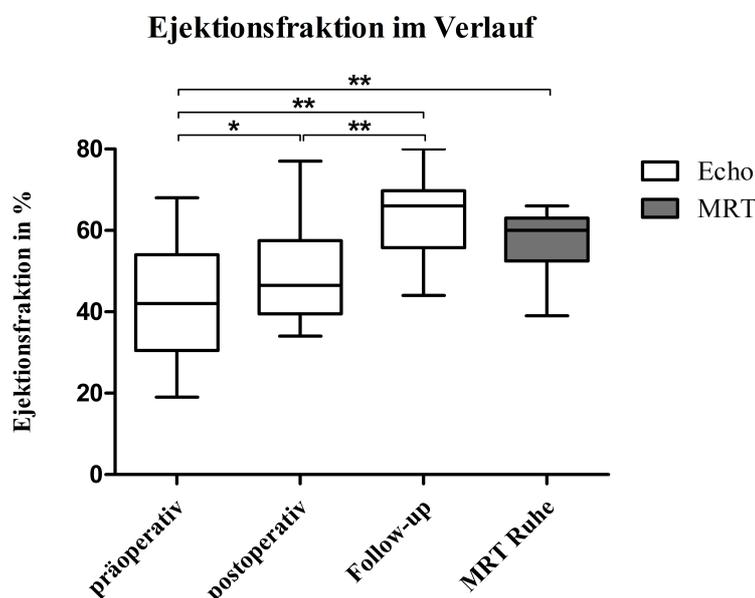


Abbildung 3.1: Boxplotdiagramm. Dargestellt wird die Ejektionsfraktion in % als klinischer Verlaufparameter (y-Achse) in Bezug auf den zeitlichen Verlauf (x-Achse). Bestimmt wurde die Ejektionsfraktion jeweils präoperativ, postoperativ (am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt des Follow-up (im Mittel 5,8 Jahre; Spanne: 0,25-13,4 Jahre) sowie anhand kardialer MRT-Diagnostik (im Mittel nach 10,6 Jahren; Spanne: 0,45-17,48 Jahre). Das Signifikanzniveau liegt bei $*=p<0,05$; $**=p<0,01$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Es konnte festgestellt werden, dass sich die Ejektionsfraktion im zeitlichen Verlauf statistisch signifikant verbesserte.

Konnte präoperativ eine mediane Ejektionsfraktion von 42% (Spanne: 19%-68%) ermittelt werden, verbesserte sich diese postoperativ statistisch signifikant (auf im Median: 46.5%; Spanne: 34%-77%; p-Wert: 0,0497; vgl. Abbildung 3.1). Ebenso zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion zur Follow-up-Untersuchung (im Median: 66%, Spanne: 44%-80%; p-Wert: 0,0032).

Diese signifikante Erhöhung der Ejektionsfraktion ließ sich auch zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung nachweisen (im Median: 60%; Spanne: 39%-66%; p-Wert: 0,0134). Desgleichen konnte eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion zwischen den Zeiträumen der postoperativen und der Follow-up-Untersuchung gezeigt werden (p-Wert: 0,0155). Anhand der MRT-Untersuchung wurden nicht signifikant reduzierte Ejektionsfraktionen gegenüber dem Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung bestimmt. Dies kann methodisch bedingt sein (vgl. Kapitel 4.3).

3.3.2 Verkürzungsfraction im klinischen Verlauf

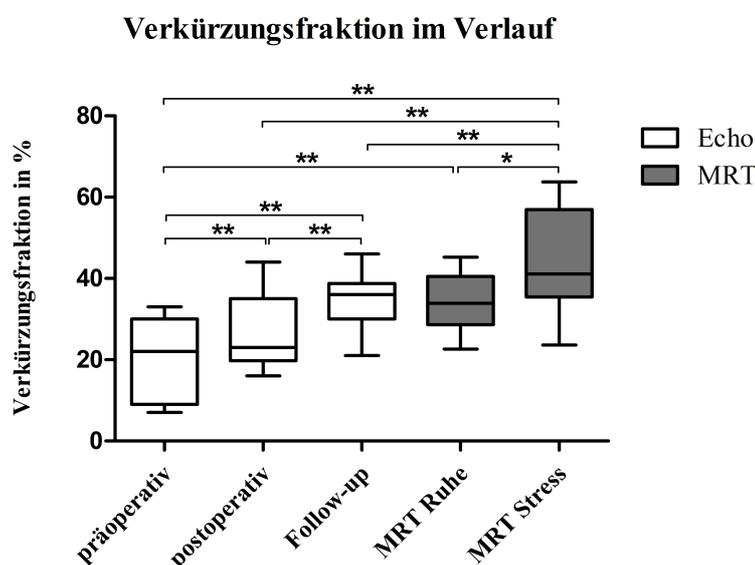


Abbildung 3.2: Boxplotdiagramm. Dargestellt ist der klinische Verlauf der Verkürzungsfractionen in % (y-Achse) über den zeitlichen Verlauf (x-Achse). Bestimmt wurde die Verkürzungsfraction jeweils präoperativ, postoperativ (am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt des Follow-ups (im Mittel 5,8 Jahre; Spanne: 0,25-13,4 Jahre) sowie anhand kardialer MRT-Diagnostik (im Mittel nach 10,6 Jahren; Spanne: 0,45-17,48 Jahre). Das Signifikanzniveau liegt bei $*=p<0,05$; $**=p<0,01$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Bestimmung der Verkürzungsfraction erfolgte bei den Patienten präoperativ, postoperativ, im Follow-up und während der MRT-Untersuchung. Bei der kardialen MRT-Evaluierung wurden zwei unterschiedliche Messmethoden angewandt. Zunächst wurde die

Verkürzungsfraction unter Basalbedingungen, im Anschluss unter Stressbedingungen gemessen, die mittels Dobutamingabe induziert wurden. Unsere Ergebnisse ergaben eine signifikante Verbesserung der Verkürzungsfraction über den zeitlichen Verlauf.

Schon in der Zeitspanne zwischen der präoperativ bestimmten Verkürzungsfraction (im Median: 22%, Spanne: 7%-33%), und den postoperativ ermittelten Werten (im Median: 23%; Spanne: 16%-44%) konnte eine signifikante Verbesserung der Verkürzungsfraction des linken Ventrikels evaluiert werden (p-Wert: 0,0041; vgl. Abbildung 3.2).

Auch während der Follow-up Untersuchung ließ sich eine signifikante Steigerung der Verkürzungsfraction erkennen (im Median: 36%, Spanne: 21%-46%; p-Wert: 0,0011).

Die Verbesserung der Verkürzungsfraction bei der Datenerhebung mittels MRT-Diagnostik stellte sich sowohl unter Ruhe-, als auch unter Stressbedingungen als statistisch signifikant heraus (p-Wert: 0,0063 unter Ruhebedingungen, p-Wert: 0,0001 unter Stresstestung). Hervorzuheben ist zudem, dass eine relevante Erhöhung der Verkürzungsfraction innerhalb der unterschiedlichen MRT-Untersuchungen evaluiert werden konnte (Ruhe vs. Stress; p-Wert: 0,0280). Hier betrug die mediane Verkürzungsfraction unter Ruhebedingungen 33,9% (Spanne: 22,6%-45,2%) und bei der Stresstestung 41,1% (Spanne: 23,6%-63,8%).

3.3.3 LVEDD/BSA im klinischen Verlauf

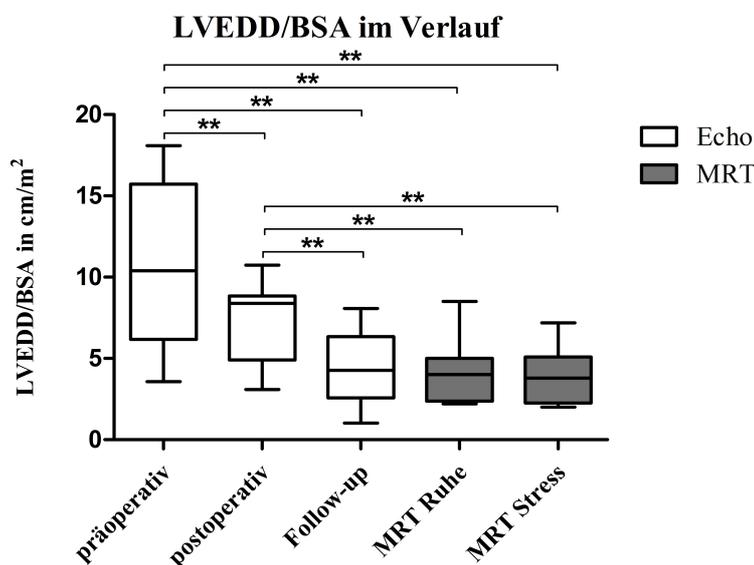


Abbildung 3.3: Boxplotdiagramm. Dargestellt ist der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser in Bezug zur Körperoberfläche der Patienten (LVEDD/BSA in cm/m²). Auf der x-Achse sind die Zeitpunkte aufgetragen, an denen der LVEDD/BSA ermittelt wurde: präoperativ, postoperativ (am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt des Follow-up (im Mittel 5,8 Jahre; Spanne: 0,25-13,4 Jahre) sowie anhand kardialer MRT-Diagnostik (im Mittel nach 10,6 Jahren; Spanne: 0,45-17,48 Jahre). Als Ergebnis konnte eine signifikante Verkleinerung des Diameters über den zeitlichen Verlauf gezeigt werden. Das Signifikanzniveau liegt bei * = p < 0,05; ** = p < 0,01. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Der LVEDD wurde präoperativ, postoperativ, im Follow-up und im MRT bestimmt. Erhobene Werte wurden stets auf die Körperoberfläche der Patienten bezogen. Die MRT-Diagnostik erfolgte sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen. Es konnte eine signifikante Verkleinerung des linksventrikulären Diameters über den klinischen Verlauf festgestellt werden. Präoperativ betrug der mediane Durchmesser 10,4 cm/m² (Spanne: 3,58-18,09 cm/m²), postoperativ verkleinerte sich der LVEDD/BSA signifikant (mit einem medianen Durchmesser von nun 8,38 cm/m²; Spanne: 3,1-10,7 cm/m²; p-Wert: 0,0029; vgl. Abbildung 3.3). Ebenfalls fiel eine signifikante Verringerung des Ventrikeldiameters in der Follow-up-Untersuchung auf (im Median: 4,28 cm/m², Spanne: 1,03-8,08; p-Wert: 0,001). Auch zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zeigten sich sowohl unter Ruhebedingungen (p-Wert: 0,0005) als auch unter Stresstestung eine signifikante Verkleinerung des linksventrikulären Durchmessers (p-Wert: 0,0005).

Unter Ruhebedingungen konnte ein medianer Durchmesser von 4 cm/m² bestimmt werden (Spanne: 2,2-8,5 cm/m²), bei der Stresstestung belief sich der mediane linksventrikuläre Durchmesser auf 3,8 cm/m² (Spanne: 2,0-7,2 cm/m²).

3.3.4 Mitralinsuffizienz im klinischen Verlauf

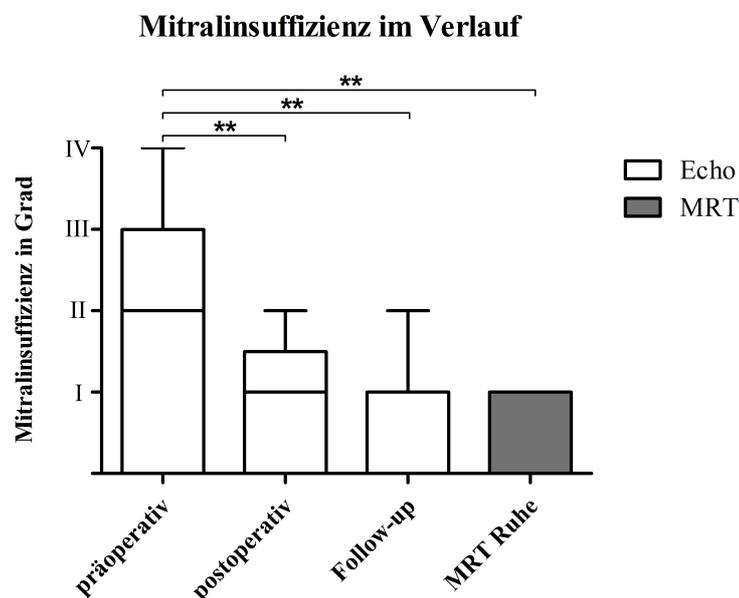


Abbildung 3.4: Boxplotdiagramm. Dargestellt ist die klinische Entwicklung der Mitralinsuffizienz in Grad (y-Achse) über den zeitlichen Verlauf, der auf der x-Achse aufgetragen ist. Bestimmt wurde die Mitralklappenfunktion zum präoperativen Zeitpunkt, zum postoperativen Zeitpunkt (gemessen am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung (im Mittel nach 5,8 Jahren) und anhand der kardialen MRT-Diagnostik (im Mittel nach 10,6 Jahren). Der klinische Verlauf zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Mitralinsuffizienz; das Signifikanzniveau liegt bei **=p<0,01. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Der Grad der Mitralinsuffizienz wurde bei den Patienten präoperativ, postoperativ, im Follow-up und unter Basalbedingungen anhand kardialer MRT-Diagnostik gemessen. Über den klinischen Verlauf zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz.

Der Grad der Mitralinsuffizienz verkleinerte sich zwischen der präoperativen Untersuchung (im Median: Grad II, Spanne: Grad 0-II) und den postoperativ erhobenen Daten signifikant (im Median: Grad I, Spanne: Grad 0-II; p-Wert: 0,0033; vgl. Abbildung 3.4). Ebenso konnte eine signifikante Besserung der Klappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung verzeichnet werden (im Median: Grad I; Spanne: Grad 0-I; p-Wert: 0,0048). Diese signifikante Reduktion der Insuffizienz zeigte sich auch anhand kardialer MRT-Diagnostik (im Median: Grad 0; Spanne: Grad 0-I; p-Wert: 0,0028).

3.4 BEURTEILUNG DER ANATOMISCHEN SINUSANOMALIE

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der anatomischen Sinuslage und dem klinischen Outcome der Patienten darlegen zu können, analysierten wir diese im Hinblick auf anatomische oder kardiale Parameter.

Unsere Untersuchung ergab, dass bei 13 von 21 Patienten der rechte, dorsale Sinus („right-facing-sinus“, (rfs)) den Ursprungssinus darstellte. Fünf von ihnen wiesen einen „non-facing-sinus“ (nfs) auf. Nur zwei Patienten zeigten einen „left-facing-sinus“ (lfs), also einen der Aorta zugewandten Sinus auf.

3.4.1 Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf Kollateralisierung

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der anatomischen Sinusanlage bei Bland-White-Garland-Syndrom und dem Grad der Kollateralisierung zwischen der rechten und linken Koronararterie aufdecken zu können, stellten wir diese in Korrelation.

Sieben Patienten, die einen rfs aufwiesen, zeigten gleichzeitig eine suffiziente Ausbildung von Kollateralkreisläufen, sechs Patienten eine defizitäre. Bei Patienten mit einem nfs zeigten zwei von fünf Patienten eine suffiziente, die drei übrigen eine defizitäre Kollateralbildung. Jeweils eine suffiziente und eine defizitäre Kollateralisierung wiesen diejenigen Patienten auf, bei denen ein lfs diagnostiziert worden war. Damit ließ sich anhand statistischer Methoden kein Zusammenhang zwischen Sinuslage und Kollateralbildung nachweisen (p-Wert: 0,745).

3.4.2 Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf Narbenbildung

Untersucht wurde die mögliche Verknüpfung zwischen der initial vorliegenden Sinusanatomie und einer myokardialen Narbenbildung. Es wurden insgesamt 20 Patienten in die Evaluierung eingeschlossen.

Von zwölf Patienten, die einen rfs vorwiesen, konnte bei acht Patienten eine Myokardnarbe diagnostiziert werden. Fünf von ihnen wiesen eine Narbe ersten Grades, zwei Patienten eine Narbe zweiten Grades und ein Patient eine Narbe dritten Grades auf. Innerhalb des lfs-Patientenkollektivs wies jeweils ein Patient eine Narbe dritten Grades und ein Patient keine Narbenbildung auf. Von insgesamt fünf Patienten mit der Anatomie eines nfs zeigten vier Patienten eine Myokardnarbe zweiten Grades, bei einem Patienten wurde keine Narbe diagnostiziert.

Ein Zusammenhang zwischen der anatomischen Sinusanlage und der Ausprägung einer Myokardnarbe konnte nicht statistisch verifiziert werden.

3.4.3 Beurteilung der anatomischen Sinusanomalie in Bezug auf myokardiale Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der anatomischen Sinusanlage und der Myokardperfusion wurde diese mittels kardialer MRT-Diagnostik sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen bestimmt.

Bei Patienten, die initial einen rfs aufwiesen, zeigten unter Ruhebedingungen elf von zwölf Patienten keine defizitäre Myokardperfusion. Unter Stressbedingungen hingegen konnte bei drei dieser Patienten ein Defizit festgestellt werden. Bei einer lfs-Anomalie wies sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen jeweils einer von zwei untersuchten Patienten ein Perfusionsdefizit auf.

Am häufigsten von allen untersuchten Patienten wurde ein Defizit der Myokardperfusion bei jenen nachgewiesen, die eine nfs-Malformation aufzeigten. Dieses Perfusionsdefizit zeigte sich sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen. In Ruhe wiesen drei von vier Patienten bereits ein deutlich abgrenzbares Defizit auf, unter Stressbedingungen hingegen zeigten dann alle vier Kinder eine defizitäre Myokardperfusion.

Ein Zusammenhang von anatomischer Sinusanlage und der Ausbildung myokardialer Perfusionsdefizite konnte unter MRT-Stresstestung (p-Wert: 0,044) statistisch deutlicher gezeigt werden als unter Basalbedingungen (p-Wert: 0,05).

3.5 BEURTEILUNG MYOKARDIALER KOLLATERALISIERUNG

Die Ausprägung von Kollateralen zwischen der linken und rechten Koronararterie bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom wurde präoperativ anhand einer Herzkatheteruntersuchung bestimmt und als „suffizient“ oder „defizitär“ definiert.

Wir analysierten eine Verknüpfung dieses Parameters mit der Ausbildung einer Myokardnarbe, pathologischen EKG-Veränderungen, einer linksventrikulären Dilatation, der postoperativen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der präoperativen Ejektionsfraktion.

3.5.1 Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Narbenbildung

Bei insgesamt 20 Patienten konnte die Beurteilung des Myokards hinsichtlich einer Narbenbildung erfolgen. Neun davon wiesen eine suffiziente, elf eine defizitäre Kollateralisierung auf.

Von neun Patienten mit einer suffizienten Ausbildung von Kollateralen wiesen drei Patienten keine Narbe auf, drei zeigten eine erstgradige Narbe, zwei eine Narbe zweiten Grades, einer wies eine Myokardnarbe dritten Grades auf.

Von elf Patienten mit einer defizitären Kollateralisierung wiesen vier keine Narbe auf, zwei zeigten eine Narbe zweiten Grades, vier eine Narbe dritten Grades. Bei einem Patienten wurde eine Myokardnarbe vierten Grades diagnostiziert.

Anhand statistischer Methoden konnte kein Zusammenhang zwischen der Kollateralausprägung und einer Narbenbildung gezeigt werden.

3.5.2 Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf pathologische EKG-Veränderungen

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Kollateralisierung und der Ausbildung eines ischämischen Areals (definiert als tiefe Q-Welle in der Ableitung aVL). Unsere Analysen ergaben, dass alle elf Patienten, die eine defizitäre Kollateralbildung aufwiesen, auch mit pathologischen EKG-Veränderungen imponierten.

Zehn Patienten wiesen eine suffiziente myokardiale Kollateralisierung auf. Sechs von ihnen zeigten keine pathologischen EKG-Veränderungen. Vier Patienten wiesen trotz suffizienter Kollateralbildung tiefe Q-Wellen als pathologische EKG-Veränderungen auf.

Ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Kollateralkreisläufen und ischämisch bedingten Auffälligkeiten im EKG konnte als statistisch signifikant belegt werden (p-Wert: 0,02).

3.5.3 Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen

Bei 20 Patienten erfolgte eine MRT-Evaluierung der Wandbewegung.

Bei elf Patienten mit defizitärer Kollateralisierung zeigten drei unter MRT-Basalbedingungen keine myokardialen Wandbewegungsstörungen. Diese drei entwickelten jedoch unter Stressbedingungen ebenfalls Wandbewegungsstörungen. Acht Patienten zeigten bereits unter Basalbedingungen ein Defizit; drei von ihnen wiesen Wandbewegungsstörungen dritten Grades auf.

Von neun Patienten mit suffizienter Kollateralbildung zeigten drei keine defizitäre Wandbewegung. Anhand der Stresstestung konnte bei einem dieser Patienten ein Defizit aufgedeckt werden. Sechs Patienten wiesen bereits unter Basalbedingungen Wandbewegungsstörungen auf, wobei ein Patient ein Defizit dritten Grades zeigte.

Ein Zusammenhang zwischen der Kollateralbildung und der Existenz myokardialer Wandbewegungsstörungen ließ sich durch statistische Methoden nicht belegen.

3.5.4 Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen

In die Evaluation der Myokardperfusion unter Basalbedingungen konnten 19 Patienten integriert werden. Neun von ihnen wiesen eine suffiziente Kollateralbildung auf, bei der lediglich ein Patient eine defizitäre Myokardperfusion zeigte. Acht Patienten präsentierten unter Ruhebedingungen kein defizitär perfundiertes Myokard. Zur Verdeutlichung der angegebenen Verteilungen dient das folgende Flussdiagramm.

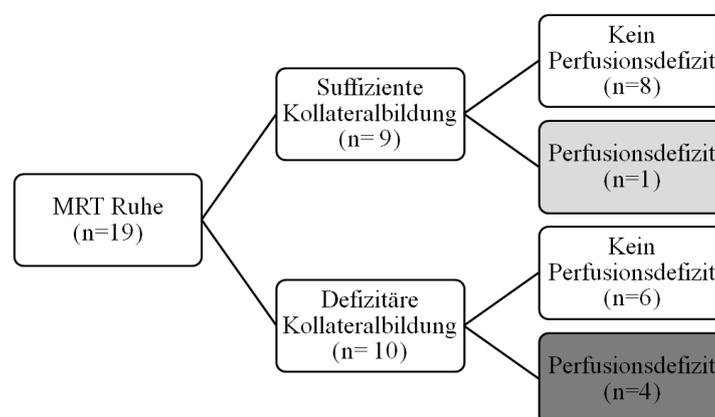


Abbildung 3.5: Das Flussdiagramm zeigt die Verteilung und den Zusammenhang von Kollateralbildung und Myokardperfusion unter MRT-Ruhemessung. Ein myokardiales Perfusionsdefizit konnte häufiger bei Patienten mit initial defizitärer Kollateralbildung diagnostiziert werden im Vergleich zu jenen Patienten mit suffizienter Ausbildung von Kollateralkreisläufen. n= Patientenzahl.

Unter Stressbedingungen konnte die Messung der Perfusion bei 17 Patienten erfolgen. Bekannte acht Patienten zeigten initial eine suffiziente Kollateralbildung, von denen sechs Patienten keine defizitäre Myokardperfusion aufwiesen. Bei zwei Patienten konnte ein Defizit diagnostiziert werden. Bei neun Patienten wurde eine defizitäre Ausbildung von Kollateralkreisläufen festgestellt, von denen lediglich drei Patienten kein Perfusionsdefizit zeigten. Sechs Patienten hingegen wiesen eine defizitäre Myokardperfusion auf. Zur Verdeutlichung der angegebenen Verteilungen dient das folgende Flussdiagramm.

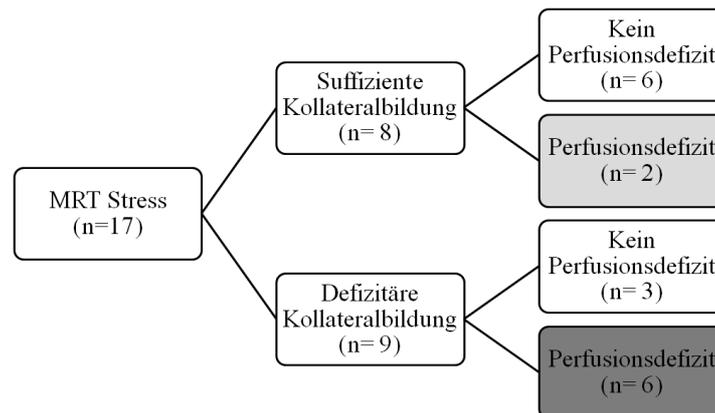


Abbildung 3.6: Das Flussdiagramm zeigt die Verteilung und den Zusammenhang von Kollateralbildung und Myokardperfusion unter Dobutamin-induzierter MRT-Stresstestung. Auch unter Stresstestung zeigten mehr Patienten myokardiale Perfusionsdefizite, die initial eine defizitäre Kollateralisierung aufwiesen. Die grau hinterlegten Kästen zeigen, dass sowohl bei initial suffizient als auch bei defizitärer Kollateralbildung durch eine Stresstestung Perfusionsdefizite diagnostiziert werden konnten, die unter Basalbedingungen nicht detektiert wurden. n= Patientenzahl.

Somit konnten unter Stressbedingungen Perfusionsdefizite demaskiert und dargestellt werden, die unter Ruhebedingungen nicht in Erscheinung getreten waren. Diese Feststellung konnte sowohl für Patienten mit suffizienter als auch mit defizitärer Kollateralbildung verifiziert werden. Insgesamt wiesen – sowohl unter Ruhe- als auch Stressbedingungen – vermehrt solche Patienten ein Perfusionsdefizit auf, die initial eine defizitäre Kollateralbildung zeigten.

3.5.5 Beurteilung myokardialer Kollateralisierung in Bezug auf LVEDD/BSA

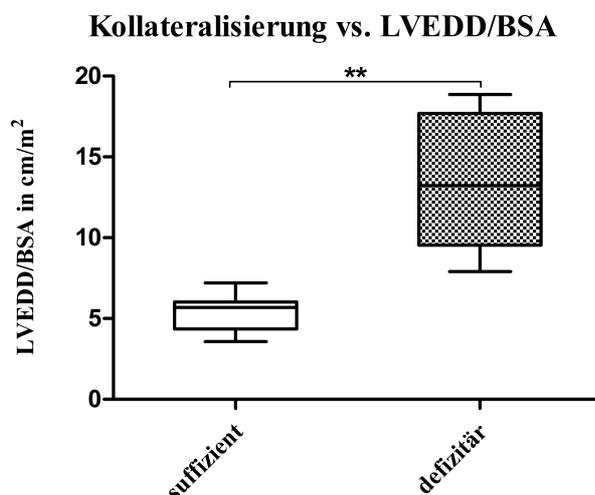


Abbildung 3.7: Boxplotdiagramm. Die Graphik stellt den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kollateralbildung (x-Achse) und dem präoperativen linksventrikulären enddiastolischen Diameter in Bezug zur Körperoberfläche (LVEDD/BSA in cm/m²) dar (y-Achse). Die Ausbildung von Kollateralen wird als „suffizient“ oder „defizitär“ definiert. Es zeigte sich, dass eine hoch signifikante Verbindung zwischen der Ausprägung der Kollateralbildung und der Ventrikelgröße des linken Herzens besteht (p-Wert:0,001). Das Signifikanzniveau liegt bei **=p<0,01. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Abbildung 3.7 stellt den Zusammenhang zwischen dem Kollateralisierungsgrad der linken und rechten Koronararterie und dem präoperativen linksventrikulären enddiastolischen Diameter in Bezug zur Körperoberfläche dar.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer suffizienten Kollateralbildung einen präoperativ signifikant geringeren Ventrikeldiameter aufwiesen (im Median zeigte sich ein Diameter von 5,7 cm/m² (Spanne: 3,58-7,21 cm/m²) vgl. Abbildung 3.7) als jene Patienten mit einer defizitären Ausbildung von Kollateralen. Hier betragen die Messwerte des LVEDD/BSA im Median 13,22 cm/m² mit einer Spanne von 7,91-18,85 cm/m² (p-Wert: 0,001).

3.5.6 Beurteilung der myokardialen Kollateralisierung in Bezug auf die Ejektionsfraktion

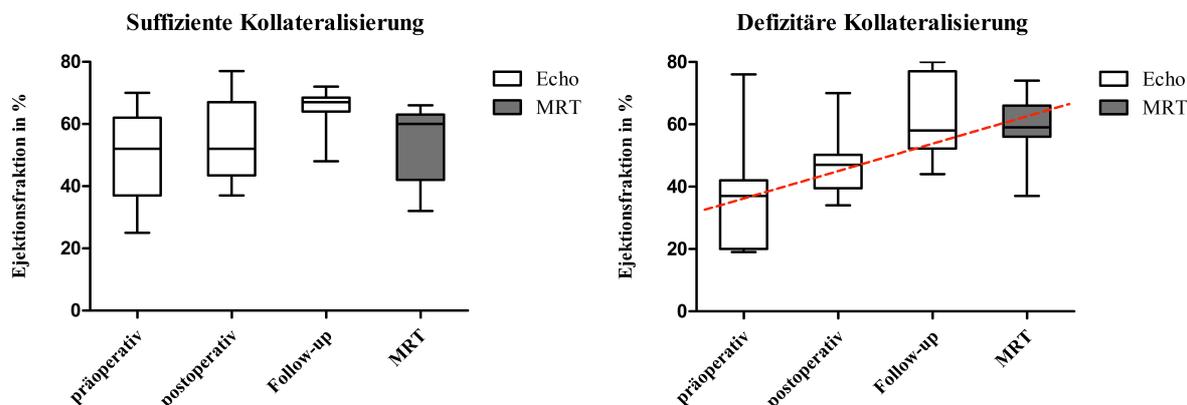


Abbildung 3.8: Boxplotdiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen Kollateralbildung und den Werten der Ejektionsfraktion (x-Achse), gemessen als klinischer Verlaufsparameter an vier Zeitpunkten (y-Achse): Präoperativ, postoperativ (am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt des Follow-up (im Mittel nach 5,8 Jahre; Spanne: 0,25-13,4 Jahre) sowie anhand kardialer MRT-Diagnostik (im Mittel nach 10,6 Jahren; Spanne: 0,45-17,48 Jahre). Die Ausbildung von Kollateralkreisläufen zwischen den Versorgungsgebieten der LCA und der RCA ist als „suffizient“ oder „defizitär“ definiert und jeweils auf dem linken bzw. rechten Graphen aufgetragen. Es zeigt sich, dass vor allem Patienten mit initial defizitärer Kollateralisierung von einer Operation profitieren (rechte Graphik). Die Verbesserung der Ejektionsfraktion über den zeitlichen Verlauf ist durch die rote Linie hervorgehoben. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die in Abbildung 3.8 dargestellten Daten zeigen den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kollateralbildung und der zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Ejektionsfraktion.

Eine präoperativ bessere Ejektionsfraktion (im Median: 52%; Spanne: 25%-70%) wiesen Patienten auf, die eine suffiziente Ausbildung von Kollateralen zeigten (linke Graphik) im Vergleich zu jenen Patienten, bei denen eine defizitäre Kollateralbildung diagnostiziert wurde (im Median: 36,5%; Spanne: 19%-44%, rechte Graphik).

Die echokardiographisch postoperativ gemessene Ejektionsfraktion bei suffizienter Kollateralisierung zeigte einen mittleren Wert von 52% (Spanne: 37%-77%, linke Graphik). Bei Patienten mit defizitärer Kollateralbildung lag die mittlere postoperative Ejektionsfraktion bei 45% (Spanne: 34%-51%, rechte Graphik).

Entsprechendes stellten wir für den Zusammenhang zwischen der zum Zeitpunkt des Follow-up bestimmten Ejektionsfraktion und dem Ausmaß der Kollateralbildung fest: Während Patienten mit suffizienter Kollateralbildung eine mittlere Ejektionsfraktion von 67,5% (Spanne: 63%-72%, linke Graphik) aufwiesen, zeigten Patienten mit defizitärer Kollateralbildung eine deutlich verminderte mittlere Ejektionsfraktion von 58% (Spanne: 44%-80%, rechte Graphik).

Bei der MRT-Evaluierung wiesen Patienten mit suffizienter Kollateralbildung eine mittlere Ejektionsfraktion von 60% auf (Spanne: 32%-66%, linke Graphik), wohingegen Patienten mit defizitärer Kollateralbildung eine Ejektionsfraktion von 60,5% zeigten (Spanne: 49%-74%, rechte Graphik). Patienten mit initial defizitärer Kollateralisierung profitierten demnach von

einer Korrekturoperation in entschiedenem Maße. Diese Verbesserung ist durch die rote Linie dargestellt (rechte Graphik).

Zusammenfassend zeigten unsere Untersuchungen in diesem Kapitel 3.5, dass Patienten mit defizitärer Kollateralbildung schlechtere präoperative Ejektionsfraktionen (vgl. Abbildung 3.8) sowie eine statistisch signifikant stärkere Ventrikeldilatation (LVEDD/BSA) aufwiesen (vgl. Abbildung 3.7). Zudem zeigten alle jene Patienten mit defizitärer Kollateralbildung ausnahmslos pathologische EKG-Zeichen (vgl. Kapitel 3.5.2). Zusätzlich konnten bei diesen Patienten – sowohl unter Basal- als auch unter Stressbedingungen – vermehrt myokardiale Perfusionsdefizite detektiert werden. Ein Zusammenhang zwischen defizitärer Kollateralisierung und myokardialen Wandbewegungsstörungen konnte hingegen nicht verifiziert werden.

3.6 BEURTEILUNG DER MITRALKLAPPENFUNKTION

Eine insuffiziente Mitralklappenfunktion (MI) stellt eine häufige Begleiterscheinung bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom dar, da aufgrund der linksventrikulären Dilatation auch der Mitralklappen-Anulus dilatiert.

Im folgenden Kapitel wurde untersucht, ob die Präsenz und/oder der Grad einer insuffizienten Mitralklappe Einfluss nehmen auf die Notwendigkeit eines postoperativen Kreislaufunterstützungssystems, auf die Entstehung myokardialer Narbenbildung, auf das Persistieren einer Herzinsuffizienz mit resultierender Ventrikeldilatation, auf die intensivpflichtige Hospitalisierungsdauer oder auf die präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion (angezeigt durch Ejektionsfraktion).

3.6.1 Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die Verwendung temporärer Assistsysteme

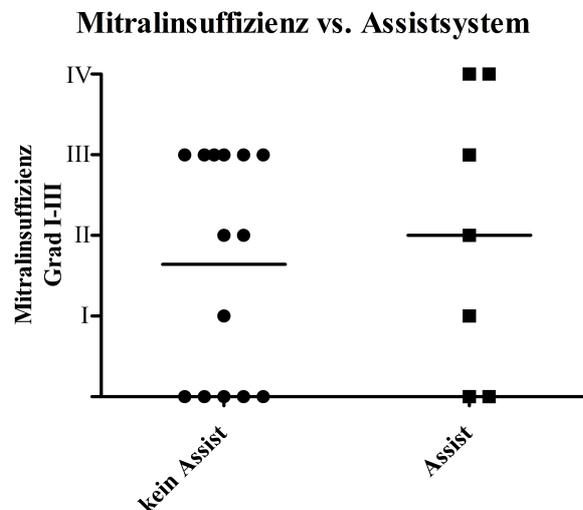


Abbildung 3.9: Streudiagramm. Angezeigt ist der Zusammenhang zwischen präoperativer Mitralklappenfunktion und der Verwendung eines kreislaufunterstützenden Systems in Form eines Assists (LVAD) bzw. einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Die Mitralinsuffizienz ist in Grad angegeben und auf der y-Achse aufgetragen. Es zeigte sich, dass keine statistisch signifikante Verknüpfung zwischen diesen beiden Variablen eruiert werden konnte (bei $p < 0,05$). Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Von insgesamt 21 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurde bei sieben ein LVAD oder ECMO zur temporären kardiopulmonalen Unterstützung implantiert. Von diesen sieben Patienten zeigten fünf eine Mitralinsuffizienz. Zwei wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz vierten Grades auf, jeweils ein Patient eine Mitralklappeninsuffizienz ersten, zweiten und dritten Grades. Zwei von sieben Patienten zeigten eine suffiziente Mitralklappenfunktion.

Allen untersuchten Patienten, die somit eine Mitralklappeninsuffizienz vierten Grades aufwiesen, wurde ein LVAD oder ein ECMO implantiert. Die erhobenen Ergebnisse lassen erkennen, dass bei Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz vierten Grades die Notwendigkeit einer Assistentplantation gegeben zu sein scheint.

3.6.2 Beurteilung der Mitralinsuffizienz in Bezug auf Narbenbildung

Wir untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Mitralklappenfunktion und einer möglichen myokardialen Narbenausbildung.

Es konnte anhand unserer Daten keine signifikante Verknüpfung zwischen dem Vorkommen und dem Schweregrad einer Mitralinsuffizienz und einer Myokardnarbe festgestellt werden (p-Wert: 0,504).

3.6.3 Beurteilung der Mitralinsuffizienz in Bezug auf LVEDD/BSA

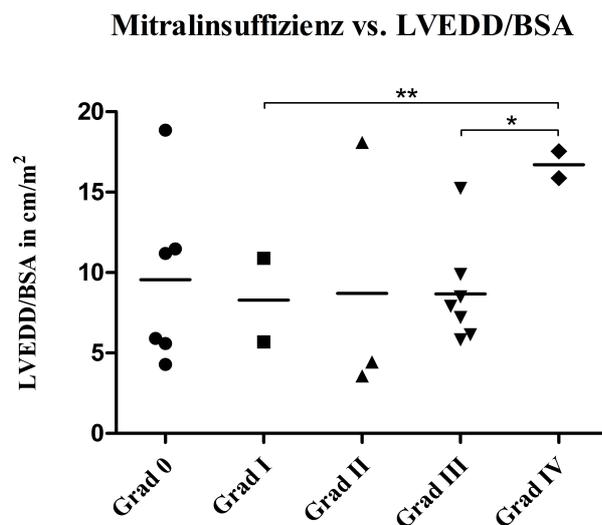


Abbildung 3.10: Streudiagramm. Dargestellt ist der Vergleich zwischen der kardialen Mitralklappenfunktion und dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser in Bezug zur Körperoberfläche (LVEDD/BSA in cm/m^2). Es zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Vergrößerung des linksventrikulären Durchmessers bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz höchsten Grades (Grad IV) im Vergleich zu jenen, die eine Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades aufwiesen (p-Wert:0,0001). Gleichfalls signifikant vergrößert stellte sich der LVEDD/BSA bei Patienten dar, die eine Mitralklappeninsuffizienz höchsten Grades aufzeigten im Gegensatz zu jenen mit einer Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades (p-Wert:0,05). Um bei der geringen Patientenanzahl eine detailliertere Darstellung der Verteilung zu ermöglichen, sind die erhobenen Werte als Streudiagramm aufgezeigt. *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Daten in Abbildung 3.10 geben Hinweis darauf, ob eine insuffiziente Mitralklappenfunktion einen prädiktiven Wert für eine Ventrikeldilatation darstellt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten, die entweder eine suffiziente Mitralklappe oder eine Insuffizienz bis Grad III vorwiesen, der LVEDD/BSA normale Werte aufweisen kann. Bei Patienten ab einer Mitralinsuffizienz vierten Grades konnte hingegen regelmäßig eine signifikante Vergrößerung des linksventrikulären Durchmessers verzeichnet werden.

Patienten mit suffizienter Mitralklappenfunktion zeigten einen LVEDD/BSA im Median von $8,6 \text{ cm/m}^2$ (Spanne: $4,5\text{-}18,9 \text{ cm/m}^2$). Diejenigen Patienten mit einer Mitralinsuffizienz ersten Grades zeigten einen medianen Ventrikeldurchmesser von $8,3 \text{ cm/m}^2$ (Spanne: $5,7\text{-}10,9 \text{ cm/m}^2$). Einen LVEDD/BSA von $4,4 \text{ cm/m}^2$ (Spanne: $3,6\text{-}18,9 \text{ cm/m}^2$) wiesen Patienten mit einer Mitralinsuffizienz zweiten Grades auf.

Patienten mit einer Mitralinsuffizienz dritten Grades zeigten einen mittleren LVEDD/BSA von $7,9 \text{ cm/m}^2$ (Spanne: $5,8\text{-}15,2 \text{ cm/m}^2$). Signifikant vergrößert stellte sich der LVEDD/BSA bei Patienten dar, die eine hochgradige Mitralinsuffizienz (Grad IV) aufwiesen (im Mittel: $16,7 \text{ cm/m}^2$; Spanne: $15,9\text{-}17,6 \text{ cm/m}^2$) im Vergleich zu der Patientengruppe, die eine Mitralinsuffizienz ersten Grades zeigten (p-Wert: 0,0001).

Ebenfalls konnten wir einen signifikanten Unterschied des LVEDD/BSA zwischen denjenigen Patienten mit einer Mitralinsuffizienz dritten Grades sowie eine Mitralinsuffizienz vierten Grades aufweisen (p-Wert: 0,05). Zusammenfassend konnte anhand der erhobenen Ergebnisse gezeigt werden, dass eine präoperativ hochgradige Mitralinsuffizienz mit einer signifikant gesteigerten Ventrikeldilatation einherging.

3.6.4 Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die intensivpflichtige Hospitalisierungsdauer

Mitralinsuffizienz vs. Intensivstation

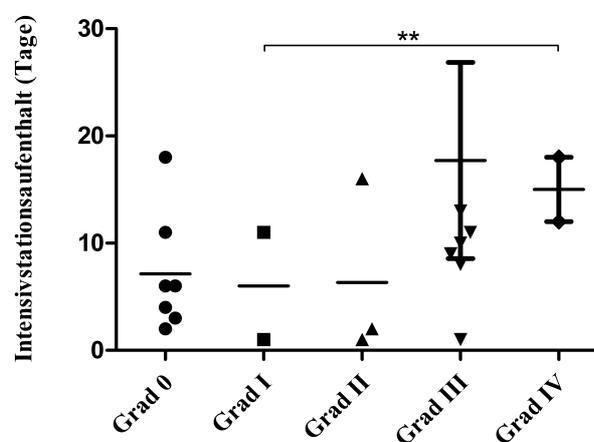


Abbildung 3.11: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Mitralklappenfunktion (in Grad) und der intensivpflichtigen Hospitalisierungsdauer. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer hochgradigen Mitralinsuffizienz (Grad IV) statistisch signifikant länger intensivmedizinisch betreut werden mussten als jene Patienten, die eine Mitralinsuffizienz ersten Grades aufwiesen (p-Wert:0,0001). Die dargelegten Ergebnisse werden als Streudiagramm dargestellt, um die Verteilung der einzelnen Werte besser verifizieren zu können. **= $p < 0,01$; ITS=Intensivstation. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Daten der Abbildung 3.11 stellen den Einfluss einer insuffizienten Mitralklappenfunktion auf die Regenerationszeit und das postoperative Befinden der Patienten dar.

Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer präoperativ höhergradigen Mitralinsuffizienz (Grad III und Grad IV) eine signifikant längere Verweildauer auf der Intensivstation aufwiesen als jene Patienten mit suffizienter Mitralklappe (Grad 0) oder geringgradiger Insuffizienz (Grad I-II, vgl. Abbildung 3.11).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer präoperativ suffizienten Mitralklappenfunktion sechs Tage (angegeben als Median, Spanne: 2-18 Tage) postoperativ intensivmedizinisch betreut werden mussten. Patienten mit einer gering gradigen Mitralinsuffizienz (Grad I) lagen ebenfalls sechs Tage auf der Intensivstation (angegeben als Median); hier lag die Spanne bei minimal ein bis maximal elf Tagen.

Bei Patienten, die eine Mitralinsuffizienz zweiten Grades aufwiesen, belief sich die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf zwei Tage (angegeben als Median, Spanne: 1-16 Tage), während Patienten mit einer Mitralinsuffizienz dritten Grades im Schnitt zehn Tage (Spanne: 1-72 Tage) intensivmedizinisch betreut werden mussten. Wiesen Patienten präoperativ eine hochgradige Mitralinsuffizienz auf (Grad IV), so betrug die intensivmedizinische Hospitalisierungsdauer im Schnitt 15 Tage (Spanne: 12-18 Tage). Mit einem p-Wert von 0,0001 mussten Patienten mit einer hochgradigen Mitralinsuffizienz (Grad IV) signifikant länger intensivmedizinisch betreut werden als solche, die keine oder eine gering gradige Mitralinsuffizienz (Grad I-II) aufzeigten.

Es konnte also gezeigt werden, dass die postoperative Verweildauer auf einer intensivmedizinischen Station hoch signifikant mit dem Ausmaß einer präoperativ diagnostizierten Mitralinsuffizienz korreliert und die Mitralklappeninsuffizienz somit als prädiktiver Wert für die intensivmedizinische Verweildauer gelten kann.

3.6.5 Beurteilung der Mitralklappenfunktion in Bezug auf die präoperative Ejektionsfraktion

Mitralinsuffizienz vs. EF präoperativ

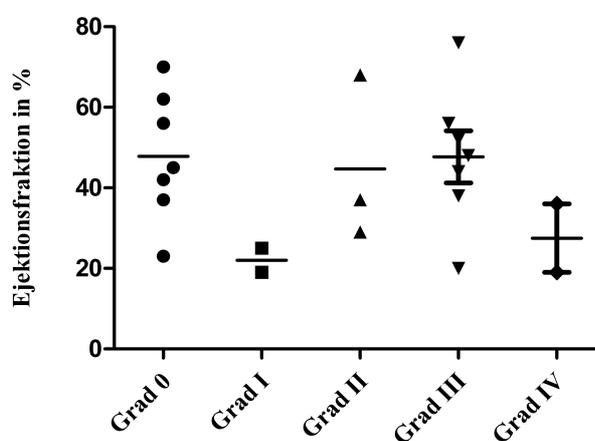


Abbildung 3.12: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Mitralklappeninsuffizienz und der präoperativ bestimmten linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens (definiert als Ejektionsfraktion in %). Es zeigt sich anhand unserer Daten kein messbarer Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Mitralinsuffizienz und der präoperativen Ejektionsfraktion. Um bei der geringen Patientenzahl eine detailliertere Darstellung der Verteilung zu ermöglichen, sind die erhobenen Werte als Streudiagramm aufgezeigt. EF=Ejektionsfraktion. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die in Abbildung 3.12 dargestellte Auswertung zeigt an, ob die präoperativ erhobenen Parameter Mitralinsuffizienz und Ejektionsfraktion in Zusammenhang gebracht werden können.

Patienten mit einer präoperativ suffizienten Mitralklappe zeigten eine Ejektionsfraktion von 45% (angegeben als Median, Spanne: 23%-70%). Reduziertere Ejektionsfraktionen von 22% (angegeben als Median, Spanne: 19%-25%) wiesen hingegen Patienten auf, die eine leichte Mitralinsuffizienz (Grad I) präsentierten.

Eine gesteigerte Ejektionsfraktion hingegen konnte bei Patienten mit einer Mitralinsuffizienz zweiten Grades (37%, angegeben als Median; Spanne: 29%-68%) und dritten Grades (im Median 48%; Spanne: 20%-76%) diagnostiziert werden. Bei Patienten mit höchstgradiger Mitralklappeninsuffizienz betrug die Ejektionsfraktion 27,5% (angegeben als Median, Spanne: 19%-36%). Anhand unserer Daten konnte kein messbarer Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Mitralklappeninsuffizienz und der präoperativen Ejektionsfraktion validiert werden.

3.7 BEURTEILUNG DER VERWENDUNG VON ASSISTSYSTEMEN

3.7.1 Beurteilung der Verwendung von Assistssystemen in Bezug auf präoperative LVEDD/BSA

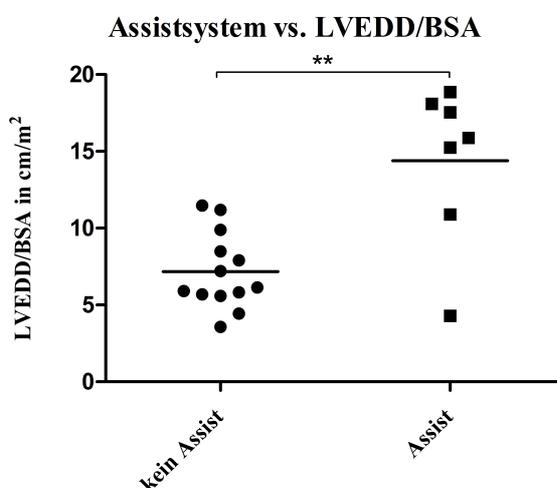


Abbildung 3.13: Streudiagramm. Dargestellt ist der Vergleich zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Diameter der untersuchten Patienten bezogen auf die Körperoberfläche (LVEDD/BSA in cm/m²) und der Verwendung eines kreislaufunterstützenden Assistsystems (LVAD oder ECMO). Patienten, die eine temporäre maschinelle Kreislaufunterstützung benötigten, wiesen einen statistisch hoch signifikant vergrößerten linken Ventrikel auf (p-Wert: 0,01). **=p<0,01. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Auswertung – in Abbildung 3.13 dargestellt – ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem linksventrikulären Diameter und der Verwendung temporärer mechanischer Kreislaufunterstützung. Der LVEDD/BSA betrug bei Patienten ohne mechanische Kreislaufunterstützung 6,1 cm/m² (angegeben als Median, Spanne: 3,6-11,5 cm/m²).

Bei jenen Patienten hingegen, die postoperativ ein Assistsystem implantiert bekamen, betrug der LVEDD/BSA 15,9 cm/m² (angegeben als Median, Spanne: 4,3-18,9 cm/m², p-Wert: 0,01).

3.7.2 Beurteilung der Verwendung von Assistsystemen in Bezug auf präoperative Ejektionsfraktion

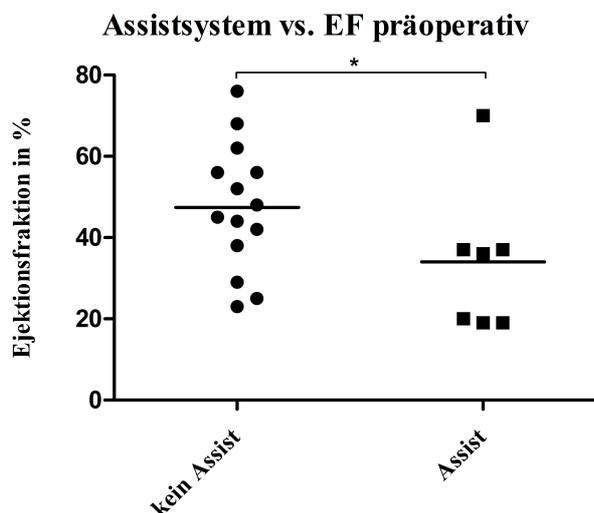


Abbildung 3.14: Streudiagramm. Angezeigt ist der Zusammenhang zwischen der präoperativ ermittelten linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens (als Ejektionsfraktion in %) und der Notwendigkeit einer temporär benötigten maschinellen Kreislaufunterstützung (Assistsystem). Patienten, die ohne temporäre Assistsysteme versorgt werden konnten, wiesen eine statistisch signifikant bessere präoperative Ejektionsfraktion auf (p-Wert:0,04). EF= Ejektionsfraktion; *=p<0,05. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Anhand unserer in Abbildung 3.14 dargestellten Untersuchungsergebnisse konnte gezeigt werden, dass die präoperative Ejektionsfraktion in signifikantem Zusammenhang mit der Implantation eines Assistsystems stand.

Patienten ohne Assistsystemimplantation zeigten präoperativ eine Ejektionsfraktion von 46,5% (angegeben als Median, Spanne: 23%-76%). Patienten mit temporärer mechanischer Kreislaufunterstützung zeigten im Vergleich mit 36% eine präoperativ signifikant verminderte Ejektionsfraktion (angegeben als Median, Spanne: 19%-70%, p-Wert: 0,04).

3.8 BEURTEILUNG DER NARBENBILDUNG

3.8.1 Beurteilung der Narbenbildung in Bezug auf die Ejektionsfraktion

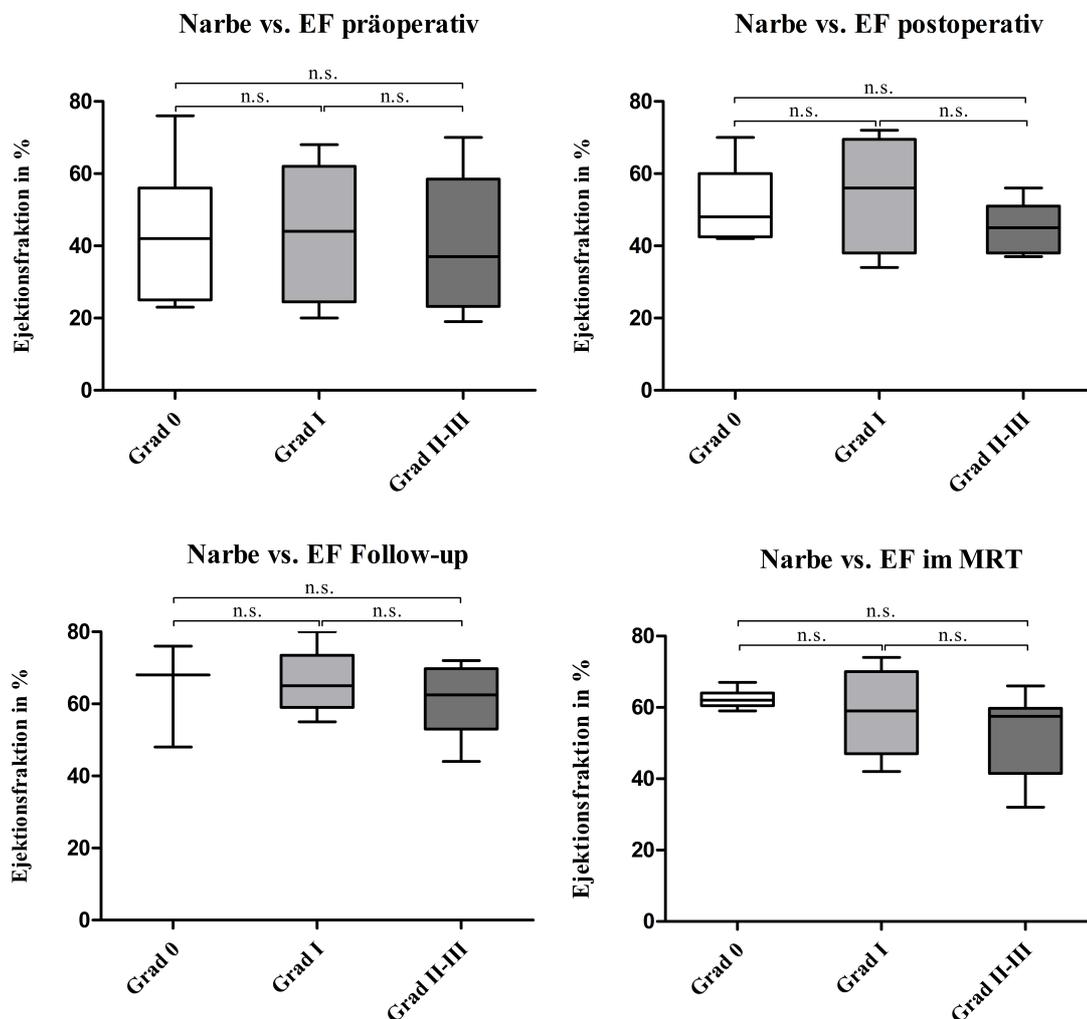


Abbildung 3.15: Boxplottdiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens (Ejektionsfraktion in %) und der Ausbildung einer Myokardnarbe. Zu allen vier gemessenen Zeitpunkten, nämlich präoperativ, postoperativ (per Definition am 5. postoperativen Tag), zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung (im Mittel 5,8 Jahre nach Korrekturoperation) und zum Zeitpunkt der MRT-Diagnostik (im Mittel 10,6 Jahre nach Korrekturoperation), konnte anhand unserer Daten kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer Myokardnarbe und der Pumpfunktion des Herzens validiert werden. Das Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$. EF=Ejektionsfraktion; n.s.=nicht signifikant. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Unsere Untersuchung ergab, dass Patienten ohne myokardiale Narbenbildung eine präoperative Ejektionsfraktion von 42% aufwiesen (angegeben als Median, Spanne: 23%-76%). Patienten mit einer leichten Narbe (Grad I) zeigten bei einer medianen Ejektionsfraktion von 44% (Spanne: 20%-68%) keinen signifikanten Unterschied zu der Ejektionsfraktion der Patienten mit einer hochgradigen Narbe (Grad II-III). Diese ergab im Median 37% (Spanne: 19%-70%).

Patienten ohne Narbenbildung wiesen eine mittlere postoperative Ejektionsfraktion von 48% (Spanne: 42%-70%) auf. Patienten mit einer leichten Narbenbildung (Grad I) zeigten eine mittlere Ejektionsfraktion von 56% (Spanne: 34%-72%), während Patienten mit hochgradiger Narbenbildung (Grad II-III) eine mittlere Ejektionsfraktion von 45% vorwiesen (Spanne: 37%-56%).

Auch zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Grad einer Narbenbildung und der Ejektionsfraktion gezeigt werden.

Patienten ohne Myokardnarbe zeigten eine mediane Ejektionsfraktion von 68% (Spanne: 48%-76%). Bei Patienten mit einer leichten Myokardnarbe (Grad I) wurde eine Ejektionsfraktion von 65% festgestellt (angegeben als Median, Spanne: 55%-80%). Mit einer medianen Ejektionsfraktion von 62,5% (Spanne: 44%-72%) zeigten auch Patienten mit einer hochgradigen Myokardnarbe (Grad II-III) im Vergleich keine signifikant herabgesetzte Ventrikelfunktion.

Die Analyse der Ausbildung einer Myokardnarbe und der MRT-evaluierten Ejektionsfraktion lässt eine Tendenz ausmachen. Graphisch dargestellt werden konnte eine stetig verringerte Ejektionsfraktion mit steigender myokardialer Narbengröße. Patienten ohne Myokardnarbe zeigten im Schnitt mit 62% (Spanne: 59%-67%) eine bessere Ejektionsfraktion als jene Patienten mit leichter Narbe (Grad I; im Schnitt: 59%; Spanne: 42%-74%). Die geringste Ejektionsfraktion mit 57,5% (angegeben als Median, Spanne: 32%-66%) offenbarten Patienten mit hochgradiger Myokardnarbe (Grad III-IV).

3.8.2 Beurteilung der Narbenbildung in Bezug auf die Verwendung von Assistssystemen

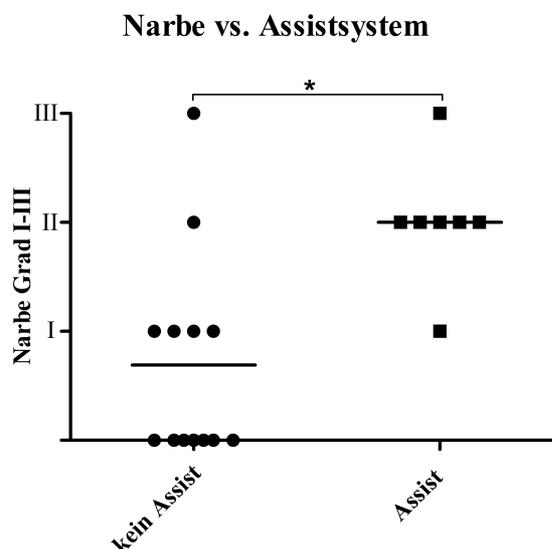


Abbildung 3.16: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang einer myokardialen Narbenbildung und der Verwendung eines Assistsystems (LVAD oder ECMO). Patienten, bei denen eine temporäre mechanische Kreislaufunterstützung implantiert wurde, zeigten eine signifikant stärkere myokardiale Narbenbildung als jene Patienten, die kein Assistsystem benötigten (p-Wert:0,035). *= $p < 0,05$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Graphik in Abbildung 3.16 stellt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer Myokardnarbe und der Verwendung temporärer Assistsysteme dar (p-Wert: 0,035).

Unsere Analyse ergab, dass alle fünf Patienten, die ein temporäres Assistsystem benötigten, auch eine Myokardnarbe aufwiesen. Dementgegen konstatierten wir, dass sieben Patienten eine Myokardnarbe aufwiesen, bei denen kein temporäres Assistsystem implantiert wurde.

Patienten mit temporärer Kreislaufunterstützung wiesen im Median eine Narbe zweiten Grades (Spanne: Grad I-III) auf. Diejenigen Patienten, bei denen kein Assistsystem implantiert worden war, zeigten im Median eine Narbe Grad 0 (Spanne: 0-III).

3.9 MRT-AUSWERTUNG

3.9.1 MRT-Auswertung in Bezug auf Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen

In unserer Studie wurde durch MRT-Diagnostik untersucht, ob Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom in der Nachuntersuchung myokardiale Wandbewegungsstörungen (WBS) während der Herzaktion aufwiesen. Zusätzlich sollte unterschieden werden, ob diese bereits unter Ruhebedingungen diagnostiziert werden konnten, oder ob eine Stresstestung von Nöten war, um alle Wandbewegungsstörungen detektieren zu können.

Insgesamt 18 Patienten konnten in die Untersuchung einbezogen werden. Sechs von 18 Patienten wiesen unter Ruhebedingungen keine myokardialen Wandbewegungsstörungen auf. Wurden diese Patienten unter Stressbedingungen getestet, konnten bei vier von sechs Wandbewegungsstörungen ersten Grades nachgewiesen werden. Zwei Patienten zeigten nach wie vor keine Wandbewegungsstörungen.

Sieben Patienten, die bereits unter Ruhebedingungen Wandbewegungsstörungen ersten Grades aufzeigten, wiesen diese auch unter Stressbedingungen auf. Zwei Patienten präsentierten Wandbewegungsstörungen zweiten Grades und drei dritten Grades unter Ruhebedingungen; diese Einstufung bestätigte sich auch unter Stressbedingungen.

Bei allen untersuchten Patienten, die unter Ruhebedingungen Wandbewegungsstörungen aufwiesen, konnten auch unter Stressbedingungen Störungen nachgewiesen werden.

Bei vier Patienten wurden initial unter Basalbedingungen keine Wandbewegungsstörungen festgestellt, die dann aber mittels Stresstestung demaskiert werden konnten.

In unserer Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Grad diagnostizierter Wandbewegungsstörungen in Abhängigkeit der Messbedingungen anhand kardialer MRT-Diagnostik (Ruhe- bzw. Stresstestung) dargelegt werden.

Hier zeigte sich, dass unter medikamentös induzierter Stresstestung signifikant mehr Patienten Wandbewegungsstörungen zeigten, die unter physiologischen Ruhebedingungen nicht hervorgetreten waren (p-Wert: 0,080). Das folgende Flussdiagramm dient der anschaulichen Darstellung oben genannter Daten.

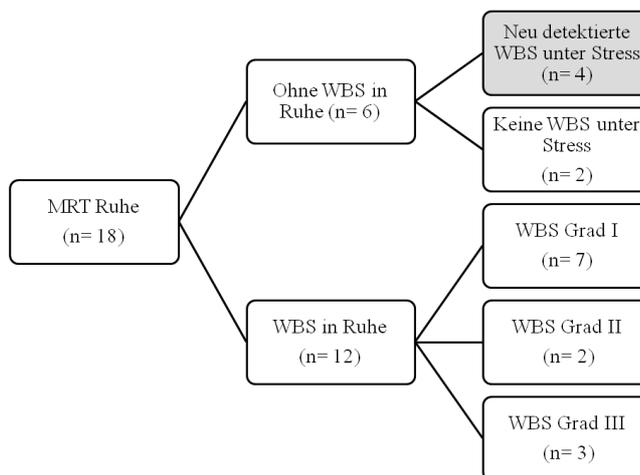


Abbildung 3.17: Flussdiagramm zur Darstellung myokardialer Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen. Die grau hinterlegte Box demonstriert jene vier Patienten, deren Wandbewegungsstörungen erst durch eine MRT-Stresstestung detektiert werden konnten.

3.9.2 MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen

Zwölf Patienten wiesen initial unter Ruhebedingungen kein Perfusionsdefizit auf. Bei neun von ihnen bestätigte sich dies auch unter Stressbedingungen. Bei drei Patienten hingegen brachte die Stresstestung ein Defizit hervor. Fünf Patienten zeigten bereits unter Ruhebedingungen Perfusionsdefizite, alle wiesen dies auch unter Stressbedingungen auf. Acht Patienten wiesen unter Stressbedingungen ein Perfusionsdefizit des Myokardgewebes auf. Fünf von ihnen zeigten dies auch unter Ruhebedingungen, bei drei Patienten konnte das unter Stresstestung vorhandene Defizit bei Ruhebedingungen nicht diagnostiziert werden. In unserer Analyse konnte gezeigt werden, dass Perfusionsdefizite unter Stresstestung aufgedeckt wurden, die unter Ruhebedingungen nicht in Erscheinung getreten waren.

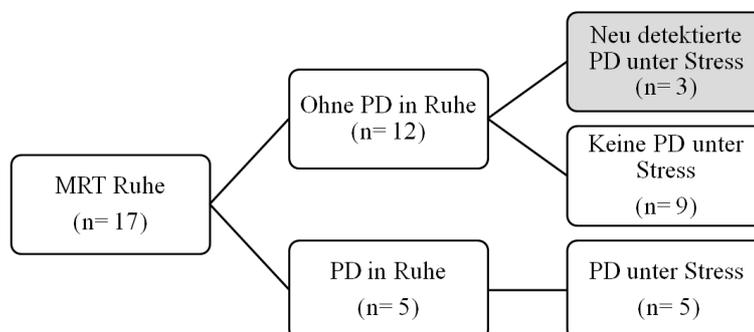


Abbildung 3.18: Flussdiagramm zur Darstellung myokardialer Perfusionsdefizite unter Ruhe- und Stressbedingungen. Die grau hinterlegte Box demonstriert jene drei Patienten, deren Perfusionsdefizite erst durch eine MRT-Stresstestung detektiert werden konnten.

3.9.3 MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite und Wandbewegungsstörungen unter Ruhebedingungen und unter Stressbedingungen

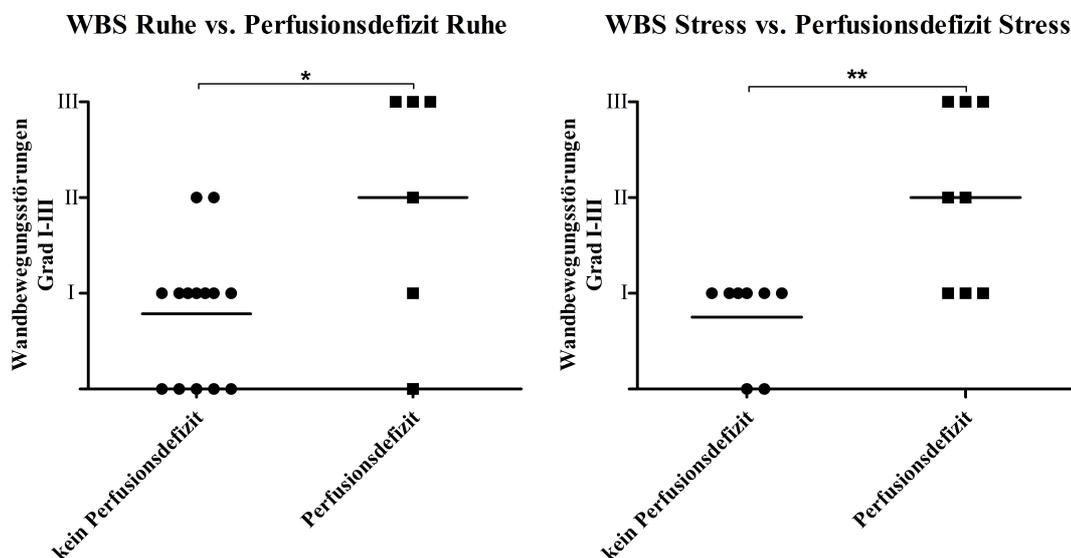


Abbildung 3.19: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Existenz myokardialer Wandbewegungsstörungen und Perfusionsdefiziten. Sowohl unter Ruhe- als auch unter Stresstestung mittels kardialer MRT-Diagnostik wiesen Patienten, die eine defizitäre Myokardperfusion zeigten, statistisch signifikant höhere Wandbewegungsstörungen auf. Unter Stressbedingungen (rechte Graphik) zeigte sich mit einem p-Wert von 0,009 eine höhere Signifikanz als unter Ruhebedingungen (p-Wert:0,028, linke Graphik). WBS= Wandbewegungsstörungen; *=p<0,05; **=p<0,01. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Analyse in Abbildung 3.19 zeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Perfusionsdefiziten und der Ausprägung von Wandbewegungsstörungen – beide gemessen unter Ruhebedingungen – vorliegt (p-Wert: 0,028, linke Graphik).

Patienten ohne defizitäre Myokardperfusion zeigten im Median Wandbewegungsstörungen ersten Grades auf (Spanne: Grad 0-II), während hingegen Patienten mit defizitärer Myokardperfusion Wandbewegungsstörungen dritten Grades zeigten (angegeben als Median, Spanne: Grad 0-III).

14 Patienten wiesen kein myokardiales Perfusionsdefizit auf. Von diesen 14 Patienten konnte jedoch bei neun eine myokardiale Wandbewegungsstörung festgestellt werden (sieben Patienten zeigten eine Wandbewegungsstörung ersten Grades, zwei eine Wandbewegungsstörung zweiten Grades).

Fünf Patienten imponierten mit Perfusionsdefiziten des Myokards. Von diesen fünf zeigten drei eine Wandbewegungsstörung dritten Grades, einer zeigte eine Wandbewegungsstörung ersten Grades, und nur ein Patient wies trotz Perfusionsdefizit keine Wandbewegungsstörung auf.

Bei unserer Untersuchung unter Basalbedingungen konnte gezeigt werden, dass alle Patienten mit einer hochgradigen Wandbewegungsstörung (Grad III) auch Perfusionsdefizite aufwiesen und vier von fünf Patienten mit einer defizitären Myokardperfusion auch detektierbare Wandbewegungsstörungen aufzeigten.

Ergänzend erfolgte diese Untersuchung ebenfalls unter Stressbedingungen (rechte Graphik).

Acht Patienten wiesen eine defizitäre Myokardperfusion unter Stressbedingungen auf. Alle zeigten zusätzlich Wandbewegungsstörungen (drei Patienten zeigten Wandbewegungsstörungen ersten Grades, zwei präsentierten Wandbewegungsstörungen zweiten und drei Wandbewegungsstörungen dritten Grades). Weitere acht Patienten wiesen keine myokardialen Perfusionsdefizite auf. Sechs von ihnen zeigten hingegen Wandbewegungsstörungen ersten Grades; bei zwei Patienten konnten keine Wandbewegungsstörungen verzeichnet werden.

Zusammenfassend konnte dargelegt werden, dass ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer defizitären Myokardperfusion und der Präsenz von Wandbewegungsstörungen besteht. Diese Verknüpfung der beiden Parameter erwies sich sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Stresstestung mittels kardialer MRT-Diagnostik als signifikant. Der p-Wert der Ruhetestung erwies sich mit $p=0,028$ geringer signifikant als der Wert der Stresstestung (p-Wert: 0,009).

3.9.4 MRT-Auswertung in Bezug auf Perfusionsdefizite unter Ruhebedingungen und Wandbewegungsstörungen unter Stressbedingungen

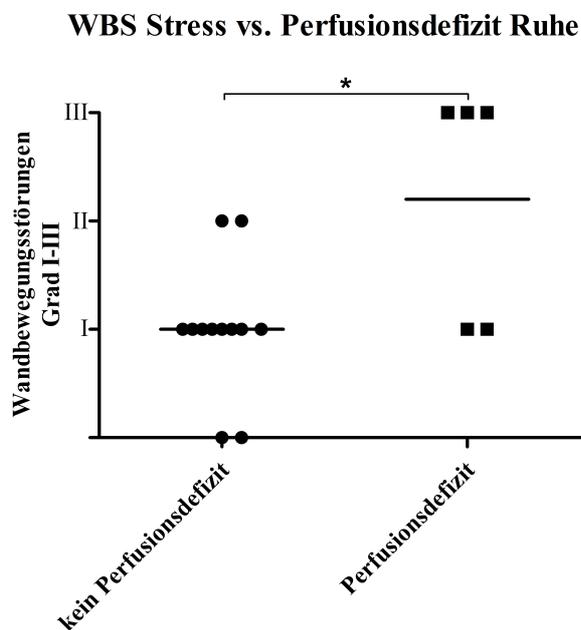


Abbildung 3.20: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Präsenz myokardialer Perfusionsdefizite und der Ausprägung von Wandbewegungsstörungen in Grad. Patienten, bei denen unter Ruhemessbedingungen mittels kardialer MRT-Diagnostik eine defizitäre Myokardperfusion diagnostiziert wurde, zeigten unter Belastungstests mittels MRT-Diagnostik (=“Stress“) signifikant höhergradige Wandbewegungsstörungen (p-Wert:0,04). WBS=Wandbewegungsstörungen; *=p<0,05. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Die Untersuchung der Myokardperfusion erfolgte unter Basalbedingungen; die Diagnostik der Wandbewegungsstörungen wurde unter Stresstestung vollzogen.

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Perfusionsdefiziten, die unter Ruhebedingungen gemessen wurden, und dem Ausmaß von Wandbewegungsstörungen, die unter Stressbedingungen auftraten, gezeigt werden (p-Wert: 0,04).

Patienten, die keine defizitäre Myokardperfusion aufwiesen, zeigten im Durchschnitt Wandbewegungsstörungen ersten Grades (Spanne: Grad 0-II). Patienten, bei denen hingegen schon unter Basalbedingungen ein Perfusionsdefizit diagnostiziert werden konnte, zeigten statistisch signifikant erhöhte Wandbewegungsstörungen unter Dobutamin-Stress-Bedingungen (im Median: Grad III; Spanne: Grad I-III).

3.9.5 MRT-Auswertung von Perfusionsdefiziten unter Ruhe- und Stressbedingungen in Bezug zur Narbenbildung

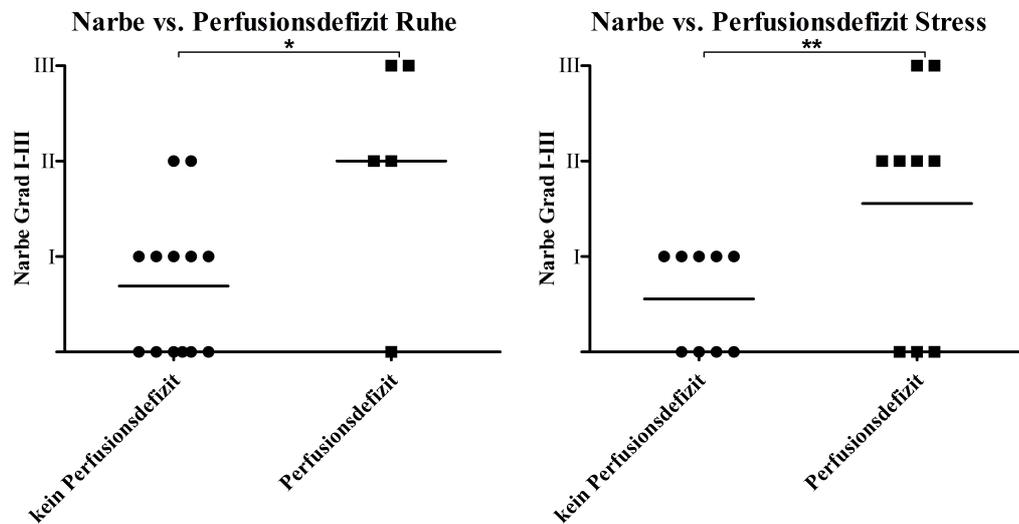


Abbildung 3.21: Streudiagramme. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Existenz myokardialer Perfusionsdefizite und dem Vorhandensein einer Myokardnarbe. Sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressstestung mittels kardialer MRT-Diagnostik zeigten Patienten, die eine defizitäre Myokardperfusion aufwiesen, signifikant größere myokardiale Narbenareale. Ein statistisch größerer Zusammenhang zwischen myokardialer Narbe und der Präsenz von Perfusionsdefiziten zeigte sich anhand der Stressstestung des kardialen MRTs (rechte Graphik). Hier betrug der p-Wert:0,009; wohingegen unter Ruhebedingungen ein Signifikanzniveau von $p=0,033$ festgestellt werden konnte (linke Graphik). $*=p<0,05$; $**=p<0,01$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Unsere Analyse in Abbildung 3.21 ergab, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen myokardialer Narbe und der Existenz von Perfusionsdefiziten besteht. Patienten ohne defizitäre Myokardperfusion unter Ruhebedingungen zeigten im Mittel eine Narbe ersten Grades (Spanne: Grad 0-II). Konnte unter Ruhebedingungen ein Perfusionsdefizit diagnostiziert werden, stellte sich auch das identifizierte Narbenareal signifikant vergrößert dar (im Median: Grad II; Spanne: Grad 0-III; p-Wert bei Ruhemessung: 0,033).

Unter Stressstestung konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich die Narbengröße in Grad bei Patienten ohne Perfusionsdefizit signifikant kleiner darstellte (im Median: Grad I; Spanne: Grad 0-I) als bei Patienten mit defizitärer Myokardperfusion (im Median: Grad II; Spanne: Grad 0-III). Der p-Wert betrug unter Stressbedingungen 0,009.

3.9.6 MRT-Auswertung von Wandbewegungsstörungen unter Ruhe- und Stressbedingungen in Bezug zur Narbenbildung

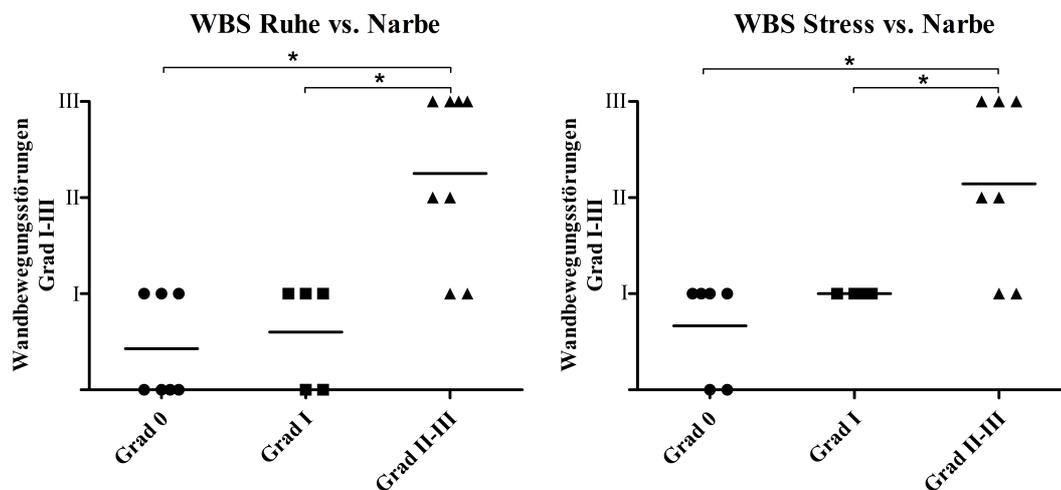


Abbildung 3.22: Streudiagramme. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Präsenz myokardialer Wandbewegungsstörungen in Bezug zu der Ausbildung myokardialer Narbenareale. Sowohl unter physiologischen Ruhebedingungen als auch unter Stressbedingungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Präsenz von Wandbewegungsstörungen und der Existenz myokardialen Narbengewebes. Unter MRT-Ruhebedingungen (linke Graphik) betrug der p-Wert 0,01; bei der Stresstestung (rechte Graphik) lag der p-Wert bei 0,03. n.s.=nicht signifikant; WBS=Wandbewegungsstörungen; *= $p < 0,05$. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen.

Sowohl unter Basal- als auch unter Stressbedingungen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Myokardnarben und Wandbewegungsstörungen gemessen (p-Wert unter Basalbedingungen: 0,01; p-Wert unter Stressbedingungen: 0,03).

Unter Basalbedingungen zeigten Patienten ohne Narbenbildung einen WBS-Grad 0 (angegeben als Median, Spanne: 0-I). Bei einer leichten Narbenbildung (Grad I) lagen Wandbewegungsstörungen im Median bei Grad I (Spanne: Grad 0-I). Ein signifikanter Zusammenhang bestand hingegen in der Betrachtung der Patienten mit hochgradiger Narbenbildung (Grad II-III). Hier lag der mediane WBS-Grad bei II (Spanne: Grad I-III).

Unter Stressbedingungen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden, die ohne Narbenbildung in Erscheinung traten, und denen, die eine Narbe ersten Grades aufwiesen. (Patienten ohne Narbenbildung zeigten im Median Wandbewegungsstörungen ersten Grades; bei Patienten mit einer Narbenbildung ersten Grades lagen Wandbewegungsstörungen gemittelt bei Grad I (Spanne: I-II)). Ein signifikanter Zusammenhang konnte hingegen bei Patienten mit hochgradiger Narbenbildung (Grad II-III) diagnostiziert werden. Hier lag der mittlere Grad der Wandbewegungsstörung bei Grad II (Spanne: Grad I-III).

3.10 METHODENVERGLEICH ZWISCHEN MRT-DIAGNOSTIK UND SPIROERGOMETRIE

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Medikamenten-induzierte Belastung bei kardialer MRT-Diagnostik mit der Fahrrad- oder Laufbandergometrie, bei der die Sympathikussteigerung anhand von physischer Aktivität erzielt wurde, verglichen.

3.10.1 VO_2 max in Bezug auf Ejektionsfraktion

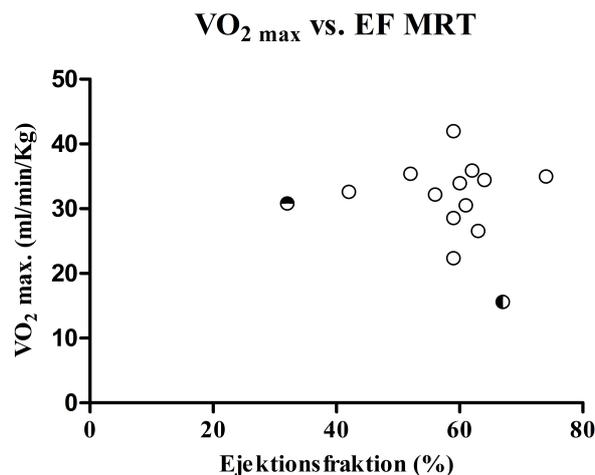


Abbildung 3.23: Streudiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der maximalen Leistungsfähigkeit der Patienten (angegeben als VO_2 max) und der linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens (angegeben als Ejektionsfraktion in %). Der Methodenvergleich zwischen dem Belastungstest der Spiroergometrie und der kardialen MRT-Untersuchung zeigt eine Häufungstendenz zwischen den in der Spiroergometrie ermittelten Werten der Leistungsfähigkeit als VO_2 max. und der mittels kardialer MRT-Diagnostik bestimmten Ejektionsfraktion. Der vertikal geteilte Punkt repräsentiert einen Patienten, der zwar eine adäquate Ejektionsfraktion aufwies, jedoch im Vergleich zum übrigen Patientenkollektiv eine weitaus geringere Leistungsfähigkeit ($VO_{2max.}$) in der Belastungsprobe erreichte. Der horizontale Punkt stellt einen untersuchten Patienten dar, der bei einer – im Vergleich – schlechteren Ejektionsfraktion eine suffiziente Leistung ($VO_{2max.}$) aufwies. EF=Ejektionsfraktion; $VO_{2max.}$ =maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung.

Zur Darstellung des Methodenvergleichs haben wir den Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (VO_2 max.) in Relation zur Ejektionsfraktion gesetzt.

Anhand des Streudiagramms in Abbildung 3.23 kann dargestellt werden, dass eine übereinstimmende Tendenz zwischen den beiden untersuchten Parametern zu erahnen ist. Patienten, die eine gute Ejektionsfraktion aufzeigten, wiesen ebenso solide Werte bei der Leistungsprüfung in der Spiroergometrie auf. Der Patient, der durch den horizontal markierten Punkt repräsentiert wird, zeigte bei einer im Vergleich zu den übrigen Studienteilnehmern herabgesetzten Ejektionsfraktion (32%) noch eine gute Leistungsfähigkeit. Ein weiterer Ausreißer wird durch den vertikal angezeigten Punkt markiert; hierbei handelt es sich um einen

Patienten, der bei einer – im Studienvergleich – guten Ejektionsfraktion eine geringe Leistungsfähigkeit vorwies.

3.10.2 VO₂ max in Bezug auf Narbenbildung

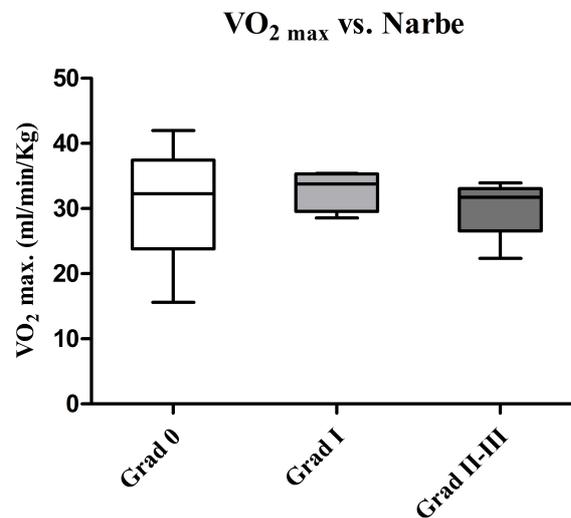


Abbildung 3.24: Boxplotdiagramm. Dargestellt ist der Zusammenhang der kardipulmonalen Leistungsfähigkeit (angezeigt als VO_{2max}) der untersuchten Patienten in der Spiroergometrie-Untersuchung und der Größe des anhand kardialer MRT-Diagnostik dargestellten myokardialen Narbenareals. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen. VO_{2 max}=maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung.

Wir konnten konstatieren, dass kein Unterschied hinsichtlich der Leistungsfähigkeit zwischen denjenigen Patienten bestand, die keine (Grad 0), eine gering gradige (Grad I) oder eine hochgradige (Grad II-III) myokardiale Narbenbildung aufwiesen. Patienten, die keine Narbenbildung aufwiesen, sowie Patienten mit einer hochgradigen Myokardnarbe, erreichten im Vergleich ähnlich hohe Werte der Leistungsfähigkeit in der Belastungsprüfung.

3.10.3 VO₂ max in Bezug auf Myokardperfusion

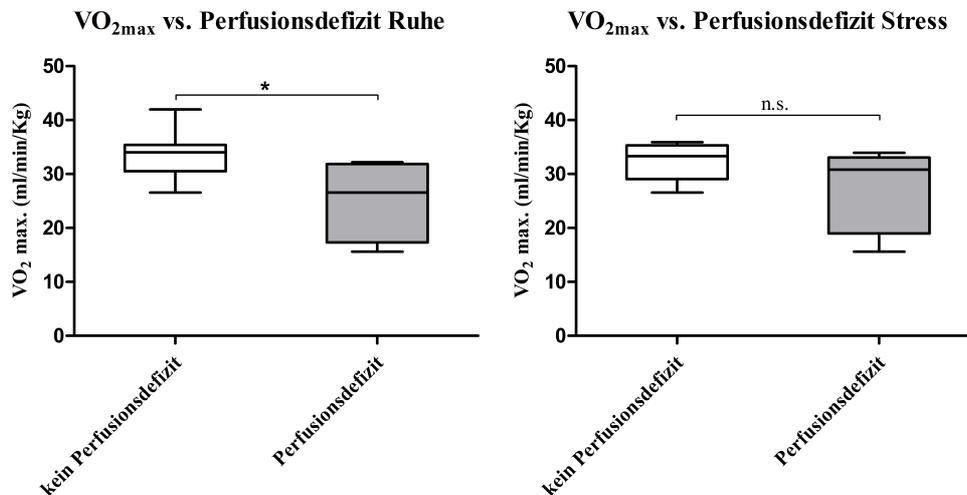


Abbildung 3.25: Boxplotdiagramme. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Präsenz eines myokardialen Perfusionsdefizites der Patienten und ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (gemessen als VO₂ max.). Die MRT-Untersuchung erfolgte sowohl unter Basalbedingungen („Ruhe“) als auch als medikamentös-induzierter Belastungstest („Stress“). Der dargestellte Zusammenhang erwies sich unter physiologischen Ruhemessbedingungen als signifikant (p-Wert: 0,04), bei *= $p < 0,05$; n.s.=nicht signifikant. Alle Datensätze wurden als Median ausgewiesen. VO₂ max.=maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung.

Patienten, die keine defizitäre Myokardperfusion aufwiesen, erreichten im Vergleich zum übrigen Patientenkollektiv höhere Werte in den Belastungstests der Spiroergometrie (höhere Werte des VO₂ max.) als jene Patienten, bei denen ein Perfusionsdefizit mittels kardialer MRT-Diagnostik identifiziert wurde.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den Leistungsniveaus und myokardialen Perfusionsdefiziten gezeigt werden, wenn diese unter Ruhebedingungen bestimmt wurden (p-Wert: 0,04). Patienten, die unter Ruhebedingungen bereits ein Perfusionsdefizit aufzeigten, besaßen auch eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit.

In der Stresstestung hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern der unterschiedlichen Messmethoden verifiziert werden. Die Patienten, die unter Stressbedingungen ein Perfusionsdefizit aufwiesen, zeigten eine ähnliche Leistungsfähigkeit wie diejenigen ohne defizitäre Myokardperfusion.

3.10.4 VO₂ max in Bezug auf Wandbewegung

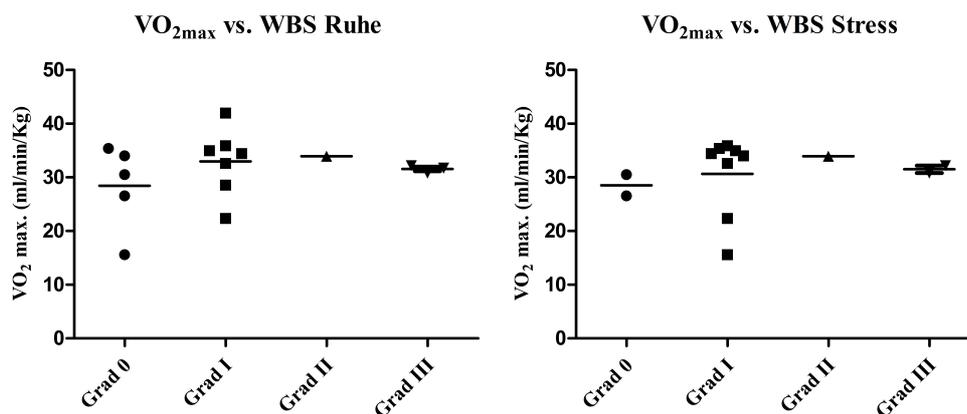


Abbildung 3.26: Streudiagramme. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Existenz und dem Schweregrad von myokardialen Wandbewegungsstörungen und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit der Patienten (angegeben als VO₂ max.). VO₂ max. = maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung.

Beim Methodenvergleich zwischen Spiroergometrie und der Belastungsprüfung mittels MRT-Diagnostik stellt sich der Zusammenhang zwischen der mittels des spiroergonomischen Belastungstests ermittelten maximalen Leistungsfähigkeit (VO₂max.) und der Ausprägung der anhand kardialer MRT-Diagnostik ermittelten myokardialen Wandbewegungsstörungen als nicht signifikant heraus. Patienten mit hochgradigen Wandbewegungsstörungen erreichten – im Vergleich zum übrigen Patientenkollektiv – ähnlich hohe Werte der Leistungsfähigkeit (VO₂ max.) wie jene Patienten, bei denen keine Wandbewegungsstörungen diagnostiziert werden konnten.

Patienten, die keine (Grad 0), gering gradige (Grad I) oder hochgradige (Grad II-III) Wandbewegungsstörungen zeigten, konnten ähnlich gute Werte bei der spiroergometrischen Leistungsüberprüfung erreichen.

3.11 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Anhand unserer Ergebnisse konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Parameter Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter sowie der Mitralklappenfunktion über den zeitlichen Verlauf evaluiert werden (vgl. Kapitel 3.3).

Die Untersuchungen der anatomischen Sinuslage ergaben ein erhöhtes Risiko myokardialer Perfusionsdefizite bei Anlage eines „non-facing sinus“ (vgl. Kapitel 3.4.3).

Patienten mit defizitärer Kollateralisierung zeigten unseren Untersuchungen nach schlechtere präoperative Ejektionsfraktionen (vgl. Abbildung 3.8) sowie eine statistisch signifikant stärkere Ventrikeldilatation (vgl. Abbildung 3.7). Zudem zeigten alle jene Patienten mit defizitärer Kollateralbildung ausnahmslos pathologische EKG-Zeichen (vgl. Kapitel 3.5.2) und– sowohl

unter Basal- als auch unter Stressbedingungen – vermehrt myokardiale Perfusionsdefizite. Ein Zusammenhang zwischen defizitärer Kollateralisierung und myokardialen Wandbewegungsstörungen konnte hingegen nicht verifiziert werden.

Die Evaluation der präoperativen Mitralklappenfunktion lässt die Notwendigkeit der Verwendung postoperativer Assistsysteme bei Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz vierten Grades erkennen (vgl. Kapitel 3.6.1). Außerdem konnte anhand der erhobenen Ergebnisse gezeigt werden, dass eine präoperativ hochgradige Mitralinsuffizienz mit einer signifikant gesteigerten Ventrikeldilatation (vgl. Kapitel 3.6.3) sowie einer verlängerten intensivpflichtigen Hospitalisierungsdauer einherging (vgl. Kapitel 3.6.4). Eine initiale Ventrikeldilatation bei eingeschränkter Ejektionsfraktion konnte als relevanter Risikofaktor für die postoperative Implantation von Assistsystemen validiert werden (vgl. Kapitel 3.7.1). Die Assistsystemimplantation stand zudem in signifikantem Zusammenhang mit der Ausbildung myokardialer Narbenareale (vgl. Kapitel 3.7.2). Keine Auswirkung zeigten Narbenareale hingegen auf die zu verschiedenen Zeiten ermittelten Ejektionsfraktionen (vgl. Kapitel 3.8.1).

Die Auswertung der MRT-Diagnostik ergab, dass sowohl myokardiale Wandbewegungsstörungen als auch Perfusionsdefizite unter Stresstestung detektiert werden konnten, die unter Basalbedingungen nicht in Erscheinung getreten waren (vgl. Kapitel 3.9.1 und 3.9.2). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen defizitärer Myokardperfusion und der Existenz myokardialer Wandbewegungsstörungen ließ sich sowohl unter Basal- als auch unter Stressbedingungen validieren (vgl. Kapitel 3.9.3). Ebenfalls statistisch signifikant erwies sich der Zusammenhang zwischen myokardialer Perfusion und myokardialer Narbengröße (vgl. Kapitel 3.9.5) sowie zwischen Wandbewegungsstörungen und der Größe des detektierten Narbenareals (vgl. Kapitel 3.9.6). Die spiroergometrische Belastungsprüfung brachte zum Teil suffiziente Leistungsprofile der Kinder zum Ausdruck trotz bisweilen erheblicher kardialer Dysfunktion (vgl. Kapitel 3.10.1). Ein Zusammenhang konnte lediglich zwischen spiroergometrisch erbrachter Leistung und myokardialer Perfusion – gemessen unter Basalbedingungen – evaluiert werden (vgl. Kapitel 3.10.3).

4 Diskussion

Mit der vorgelegten Studie werden erstmals klinische Daten eines der größten zusammenhängenden Patientenkollektive evaluiert, die unter dem Krankheitsbild „Bland-White-Garland-Syndrom“ leiden und mit der Operationstechnik „Direkte Reimplantation“ behandelt wurden.

Dabei konnte zunächst verifiziert werden, welche präoperativ erhobenen, internistischen Daten einen relevanten Aussagewert für das intra- und postoperative Befinden pädiatrischer Patienten und die Langzeitevaluation der linksventrikulären Funktion besitzen.

Überdies konnte ein Langzeittrend der Regenerationsfähigkeit der linksventrikulären Funktion nach erfolgter Korrekturoperation erhoben werden. Die klinischen Parameter Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter und Mitralklappenfunktion wurden über einen Zeitraum von 10,6 Jahren evaluiert.

Zur Diskussion wird insbesondere die Relevanz kardialer MRT-Untersuchung als geeignetes Verfahren zur Langzeitdiagnostik linksventrikulärer Funktionsparameter und zur Vitalitätsdiagnostik pädiatrischer Patienten zu stellen sein. Die Evaluation von Wandbewegung, Perfusion und Narbenbildung des Myokards erfolgte sowohl unter Basal- als auch Stressbedingungen.

Zudem soll ein Methodenvergleich angestrebt werden, der die Eignung einer spiroergometrischen Belastungsprüfung anstelle einer Stress-MRT-Diagnostik als Verfahren zur Beurteilung kardialer Leistungsfähigkeit in der Langzeitevaluation des Bland-White-Garland-Syndroms kritisch hinterfragt.

Nachstehend sollen die Ergebnisse unserer Untersuchungen differenziert diskutiert werden.

4.1 EINORDNUNG DER STUDIE IN DEN WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT

Bei dem in der vorliegenden Arbeit thematisierten Krankheitsbild des Bland-White-Garland-Syndroms handelt es sich um die zweithäufigste angeborene Koronaranomalie, die unbehandelt bei 50% der Betroffenen letal endet [2]. In einer aktuellen Studie des „Austrian Journal of Cardiology“ wird aufgrund der häufigen Diagnose des Bland-White-Garland-Syndroms bei Totgeburten und Autopsien von einer weitaus höheren Inzidenz ausgegangen [9]. Die Koronaranomalie würde demnach bei sinkender Geburtenrate und verbesserter Pränataldiagnostik immer häufiger diagnostiziert werden. Zudem stellt sie mit einer Prävalenz von 0,3%-0,8% weltweit die zweithäufigste Koronaranomalie dar [1].

Aufgrund dessen erscheinen eine suffiziente und frühzeitige Detektion der Fehlbildung sowie die Überprüfung adäquater Methoden zur Langzeitevaluation der Patienten erforderlich. Nach aktuellem Wissensstand gibt es aufgrund weniger internistischer Veröffentlichungen und mangelnder Langzeitstudien einen erhöhten Bedarf zur Evaluation der Aussagekraft prä- und intraoperativ erhobener Daten zur Bildung eines diagnostischen Leitfadens sowie einer geeigneten Möglichkeit der lebenslangen Nachuntersuchung betroffener Patienten. Wir möchten daher mit der vorliegenden Arbeit sowohl diagnostische Kriterien als auch eine kritische Beleuchtung der Methoden zur klinischen Nachsorge bei Bland-White-Garland-Syndrom darlegen.

4.2 EINORDNUNG PRÄOPERATIVER DIAGNOSTIK ZUM KLINISCHEN OUTCOME

Die vorliegende Studie präsentiert mit einer Überlebensrate von 100% nach erfolgter Korrekturoperation exzellente postoperative Ergebnisse, die auch in weiteren Studien der aktuellen Literatur bestätigt werden [20, 71, 72]. So stellt die Arbeitsgruppe von Backer et. al. 16 erfolgreiche Reimplantationen ohne Todesfall dar [73]. Dennoch existieren keine klinischen Angaben in den angeführten Studien zur Relevanz der präoperativen linksventrikulären Parameter und dem intra- oder postoperativen Befinden der Patienten.

Eine frühzeitige und gezielte Diagnostik des Bland-White-Garland-Syndroms kann das Überleben des Patienten gewährleisten. Da die meisten Patienten bereits im Säuglingsalter klinisch auffällig werden, ist eine ausreichend umfangreiche, aber zugleich minimalinvasiv mögliche Diagnostik von immenser klinischer Relevanz.

Zu diskutieren ist, welche prä- und intraoperative Datenerhebung aufgrund eines hohen prädiktiven Wertes auf das postoperative Outcome indiziert ist und welche diagnostischen Schritte obsolet erscheinen.

Die anatomische Sinuslage kann vom Operateur in „right-facing“, „left-facing“ und „non-facing“ eingeteilt werden. In der Literatur ist zu der Relevanz der anatomischen Sinuslage bezüglich des postoperativen Outcomes bisher keine Veröffentlichung bekannt. Lediglich die Forschungsgruppe um Sodian et al., 2008, bewertete den „non-facing sinus“ in einem Fallbericht als operativ schwieriger korrigierbar [74]. Unsere Untersuchung ergab, dass die anatomische Sinuslage keinen Einfluss auf die Ausprägung von Kollateralen zwischen der rechten und der linken Koronararterie zeigt oder der Schweregrad einer Myokardnarbe davon abzuleiten wäre. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Kinder, die einen „non-facing-sinus“ aufwiesen, in den Langzeitergebnissen signifikant öfter myokardiale Perfusionsdefizite offenbarten. Aufgrund dieses Ergebnisses sollte bei Patienten mit einem „non-facing sinus“ ein besonderes Augenmerk auf der Vitalitätsdiagnostik in der Nachsorge mittels selektiver MRT-Untersuchung liegen.

Wir empfehlen eine präoperative Zuordnung der Sinuslage bei jedem operierten Kind mittels kardialer MRT-Diagnostik, auch um aufgrund der bis jetzt geringen Fallzahlen hinsichtlich der Sinuslage aussagekräftigere Ergebnisse ermöglichen zu können.

Als weitere diagnostische Maßnahme soll die Evaluation der Ausbildung von Kollateralkreisläufen zwischen der rechten und linken Koronararterie diskutiert werden.

In der aktuellen Literatur wird das Ausmaß der Kollateralbildung in Relation zur symptomfreien Zeit der Patienten gestellt [6, 9]. Die Arbeitsgruppe Zheng et al., 2010, evaluierte in ihrer Studie Patienten, die trotz unbehandeltem Bland-White-Garland-Syndrom das Erwachsenenalter erreichten. Sie führten dies auf eine überdurchschnittlich gute Kollateralbildung zurück [13].

Die direkte Evidenz der Kollateralbildung auf die präoperative, linksventrikuläre Funktion sowie die postoperative Regeneration des Herzens wird hingegen in aktuellen Studien kaum thematisiert.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit defizitärer Kollateralbildung zugleich signifikant schlechtere präoperative Ejektionsfraktionen sowie eine statistisch signifikant verstärkte Ventrikeldilatation aufwiesen. Zudem zeigten jene Patienten ausnahmslos pathologische EKG-Zeichen in Form von tiefen Q-Wellen als Zeichen myokardialer Ischämie. Diese Beobachtungen spiegeln sich in der Studie von Sauer et al. wieder, die die Ausbildung von Kollateralkreisläufen und der daraus resultierenden Entwicklung myokardialer Ischämien als entscheidenden Mortalitätsfaktor anführen [75].

Unsere Ergebnisse bestätigen die Resultate der angeführten Autoren in der Hinsicht, dass Patienten mit defizitärer Kollateralisierung eine wesentlich schlechtere linksventrikuläre Ausgangsfunktion offenbaren und demnach auch früher klinisch symptomatisch werden können. Eine Studie des Herzzentrums München hingegen führt die sehr geringe Ausbildung myokardialen Narbengewebes ihrer 14 in die Studie integrierter Patienten hauptsächlich auf eine suffiziente Kollateralbildung zurück [76].

In unserer Untersuchung zeigten jedoch vier von zehn Patienten mit suffizienter Kollateralbildung pathologische EKG-Zeichen und somit Zeichen einer Myokardischämie. Daraus ist zu schließen, dass selbst die Ausbildung suffizienter Kollateralkreisläufe zwischen der rechten und linken Koronararterie keine kritisch ischämischen Zustände verhindern kann. Unseren Daten folgend ist sowohl bei defizitären als auch bei suffizienten Kollateralbildungen eine schnellstmögliche operative Intervention erforderlich, um die Progredienz ischämischer Ereignisse zu verhindern.

Als Ausdruck stattgehabter Ischämien evaluierten wir myokardiale Narbenbildung, Wandbewegung und Perfusion. Eine erhöhte Inzidenz myokardialer Wandbewegungsstörungen oder Perfusionsdefizite bei defizitärer Kollateralbildung konnte nicht statistisch belegt werden.

Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass bei Patienten mit defizitärer Kollateralbildung tendenziell eine höhergradige myokardiale Narbenbildung diagnostiziert werden konnte. Allerdings konnten auch bei sechs von insgesamt neun Patienten mit suffizienter Kollateralbildung Myokardnarben detektiert werden. Zwei dieser Patienten mit initial suffizienter Kollateralbildung wiesen sogar eine Narbe zweiten Grades, einer gar eine Narbe dritten Grades auf. Dies widerspricht den Ergebnissen der oben genannten Studie des Deutschen Herzzentrums München, die – wie schon erwähnt – eine suffiziente Kollateralbildung in direktem Zusammenhang mit lediglich geringfügiger Narbenbildung stellen [76].

Erwähnt will jedoch die Tatsache sein, dass eine exakte Definition der Qualität der Kollateralbildung schwierig erscheint. Eine Evaluation könnte per Angiographie-MRT und zeitlich schneller Abfolge von „Dynamiken“ erfolgen, zuzüglich einer „3D whole heart“ Untersuchung, um den Gefäßverlauf dreidimensional darstellen zu können. Abschließend empfehlen wir eine präoperative Einordnung der Kollateralbildung, insistieren jedoch auch bei suffizienter Ausbildung auf einer lebenslangen Nachuntersuchung von Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom, da anhand unserer Ergebnisse ischämische Spätfolgen des Myokards trotz suffizienter Kollateralisierung zu erwartende Komplikationen darstellen können.

Die Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz stellt eine sehr häufige Komplikation bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom dar. Eine ischämisch bedingte Dysfunktion oder ein Abriss der Papillarmuskulatur, kardiale Fibrosierung, myokardiale Nekrosen oder eine Dilatation des linken Ventrikels können eine Insuffizienz der Mitralklappe induzieren oder begünstigen [21, 22].

Die Bedeutung einer Mitralklappenrekonstruktion wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert [8, 24, 25]. Manche Autoren empfehlen keine Rekonstruktion und insistieren auf einer eigenständigen Rückbildung der Klappeninsuffizienz auf ein moderates Maß nach postoperativ veränderter Hämodynamik [24, 25].

Die Arbeitsgruppe um Isomatsu et al. befürwortet hingegen eine parallele Rekonstruktion der Mitralklappe zum geplanten chirurgischen Eingriff [26]. In unserer Studie erfolgte die Rekonstruktion der Mitralklappe bei fünf Patienten. Vier wiesen eine Mitralinsuffizienz Grad III, ein Patient Grad IV auf. Insgesamt konnte über einen Zeitraum von 10,6 Jahren bei allen Patienten eine signifikante Verbesserung der Insuffizienz beobachtet werden (vgl. Abbildung 3.4). Eine leichte Progredienz wurde jedoch ausschließlich bei Patienten beobachtet, bei denen keine Rekonstruktion vorgenommen wurde. Lambert et al. veröffentlichten Ergebnisse, die keine eigenständige Besserung der Mitralklappeninsuffizienz bei 6% ihrer Patienten mit Grad III und IV zeigten [24]. Die Arbeitsgruppe um Caspi et al. hingegen konnte eine Regression der Insuffizienz bei 36% ihrer Patienten mit Mitralinsuffizienzen Grad III und IV berichten [59].

Bei Patienten mit schwerster Insuffizienz sollte eine Rekonstruktion in Erwägung gezogen werden, um das Lebenszeitrisiko einer Progredienz der Insuffizienz zu verringern, die – wie bereits erwähnt – nur bei jenen Patienten auftrat, die eine Mitralklappeninsuffizienz Grad III oder IV aufwiesen und keine Rekonstruktion erhielten.

Um die klinische Relevanz des Grades einer Mitralinsuffizienz zu beurteilen, ist deren Einfluss auf das postoperative Befinden der Patienten sowie die Bedeutung für die Langzeitevaluation zu untersuchen. In der vorliegenden Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Klappeninsuffizienz und der präoperativ bestimmten Ejektionsfraktion sowie des linksventrikulären Diameters verifizieren.

Auf diesen Ergebnissen stützt folgende Annahme:

Je defizitärer sich bei Diagnose eines Bland-White-Garland-Syndroms Kollateralkreisläufe bilden, desto eher bilden sich Myokardischämien, die zu einer verringerten myokardialen Funktion führen. Je verminderter sich nun die Myokardfunktion darstellt, desto schneller kommt es zu einer Ventrikeldilatation und damit durch Lockerung des Anulus fibrosus schließlich zur

Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz. Diese hingegen begünstigt wiederum eine Progredienz der linksventrikulären Insuffizienz, sodass ein circulus vitiosus die Folge ist.

Durch diesen Zusammenhang lässt sich aber zugleich die eigenständige Regredienz der Mitralklappeninsuffizienz erklären, da sich – unseren Ergebnissen folgend – auch der linksventrikuläre Diameter im klinischen Verlauf signifikant auf Normwerte zurückbilden konnte (vgl. Abbildung 3.3).

Interessant stellt sich der Einfluss der Mitralklappendichte auf das postoperative Befinden der Patienten dar. Die Arbeitsgruppe um Schwartz [77] stellt die Mitralinsuffizienz als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar. Unserer Ergebnisse zeigen diesbezüglich, dass Patienten mit einer hochgradigen Insuffizienz (Grad III-IV) statistisch signifikant länger intensivpflichtig betreut werden mussten. Hinsichtlich der Verwendung postoperativer Assistsysteme sowie der Größe einer Myokardnarbe ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl lediglich eine Tendenz erkennen. Diese ließ auf eine erhöhte Notwendigkeit der Verwendung postoperativer Assistsysteme schließen, je größer sich der Grad der Insuffizienz darstellte.

Aufgrund unserer Ergebnisse und der nicht invasiven echokardiographischen Diagnostik zur Bestimmung einer Mitralinsuffizienz empfehlen wir eine exakte präoperative Evaluierung der Klappenfunktion. Wies ein Patient eine hochgradige Insuffizienz (Grad III oder IV) auf, konnte anhand unserer Ergebnisse mit einem schlechteren postoperativen Verlauf und einer ggf. längeren intensivpflichtigen Hospitalisierungsdauer gerechnet werden.

Um das Komplikationsrisiko einer chirurgischen Intervention zu minimieren und die Mortalitätsrate zu senken, wird in der Literatur der Einsatz von temporären Kreislaufunterstützungssystemen diskutiert. In aktuellen Studien konnte berichtet werden, dass selbst bei Patienten mit gravierender kardialer Dysfunktion die Verwendung von Assistsystemen (ECMO oder LVAD) eine Besserung der Symptomatik und die Möglichkeit einer langfristigen Regeneration linksventrikulärer Funktionen gewährleisten kann [48, 51, 52]. Obwohl mechanische Unterstützungssysteme – auch in Anbetracht der fortschreitenden technischen Möglichkeiten – eine bedeutende Rolle in der postoperativen Versorgung von Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom einnehmen, existiert bisher wenig klinische Erfahrung über prädiktive Faktoren für die Verwendung von Assistsystemen. Wie bereits von Nasser et al. berichtet werden konnte, zeigten unsere Daten bei Patienten mit einer verminderten Verkürzungsfraction, einer reduzierten Ejektionsfraction als auch einem linksventrikulären Durchmesser >4 cm eine häufigere Implantation postoperativer Assistsysteme an [48]. Diese Aussage basiert jedoch auf rein deskriptiven Beobachtungen. Eine definitive Indikationsstellung

zur Implantation von Assistsystemen im Zusammenhang mit den oben genannten Faktoren bedarf einer randomisierten, prospektiven Studie.

Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung temporärer Kreislaufunterstützungssysteme und der Ausbildung einer Myokardnarbe. Fünf Patienten unserer Studie erhielten ein Assistsystem. Jeder dieser Patienten wies in der Nachuntersuchung durch kardiale MRT-Diagnostik eine Myokardnarbe auf. Zu diskutieren ist nun, ob die Narbenbildung durch die Minderperfusion mit subklinischem Infarkt begünstigt wurde, oder ob die Narbenbildung durch die Manipulation bei der Implantation des Assists entstanden ist. Hier lässt sich keine Zuordnung treffen. Eine eindeutige Zuordnung der Pathogenese der Myokardnarbe lässt sich hingegen an jenen sieben Patienten unserer Studie zeigen, die eine myokardiale Narbenbildung aufwiesen, ohne eine Assistsimplantation erhalten zu haben. Zur Narbendetektion insistieren wir auf einer Nachuntersuchung der Patienten anhand kardialer MRT-Diagnostik, im Besonderen bei jenen Patienten mit Assistsimplantation, da hier von einer myokardialen Narbenbildung ausgegangen werden muss. Diese stand wiederum in signifikantem Zusammenhang mit der Ausbildung myokardialer Perfusionsdefizite (vgl. Abbildung 3.21) und Wandbewegungsstörungen (vgl. Abbildung 3.22).

Im Gegensatz zu der Forschungsgruppe um Ben Ali et al können wir nicht bestätigen, dass die Verwendung postoperativer Assistsysteme als Risikofaktor für eine erhöhte intrahospitale Mortalität gilt [58]. Wir weisen daher der Verwendung temporärer Assists – schon in Anbetracht der oft gravierenden kardialen Dysfunktionen der Kinder zum Operationszeitpunkt – eine bedeutsame Rolle in der optimalen Versorgung dieser Patienten zu.

Anhand der in dieser vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse der Kapitel 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 und 3.8 empfehlen wir bei Patienten, die den klinischen Verdacht des Bland-White-Garland-Syndroms aufweisen, eine gründliche präoperative Diagnostik. Diese sollte nebst einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch eine exakte Quantifizierung der ventrikulären Parameter Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, des linksventrikulären enddiastolischen Diameters sowie einer Einordnung der Mitralklappenfunktion beinhalten. Zudem empfehlen wir die Darstellung der Koronararterien und deren Abgänge sowie der Einteilung von Kollateralkreisläufen. Additiv muss erwähnt werden, dass eine geringe Fallzahl statistische Auswertungen erschwert und teilweise nur rein deskriptive Aussagen zulässt. Daher besteht ein großer Bedarf an Sammlung und Evaluation oben genannter Parameter, um eine schnelle Diagnostik des Bland-White-Garland-Syndroms und Einschätzungen eines Langzeitoutcomes weiter zu verbessern.

4.3 EINORDNUNG DER LANGZEITERGEBNISSE DER HERZFUNKTION

Patienten, die mit dem Verdacht auf das Krankheitsbild des Bland-White-Garland-Syndroms vorstellig werden, imponieren häufig mit einer stark eingeschränkten linksventrikulären Funktion, die mit einem dilatierten linken Ventrikel sowie einer ausgeprägten Mitralinsuffizienz einhergehen kann [20, 22]. Trotz der oft gravierenden kardialen Dysfunktion bei Diagnosestellung kann in der aktuellen Literatur von einer imposanten Regenerationsfähigkeit des Herzens berichtet werden [13, 22]. Auch in der vorliegenden Studie konnten wir diesen Trend bestätigen. Betrug die Ejektionsfraktion im Median präoperativ 42%, so konnte bereits fünf Tage nach erfolgter Korrekturoperation eine mediane Ejektionsfraktion von 46,5% gemessen werden, die sich in der Follow-up-Untersuchung nach im Schnitt 5,8 Jahren wiederum auf 66% steigerte. All diese Untersuchungen wurden mittels Echokardiographie vorgenommen. Lediglich die aktuellste Prüfung erfolgte auch anhand kardialer MRT-Diagnostik. Sie zeigt eine immer noch statistisch signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion im Gegensatz zu den präoperativen Werten, fällt allerdings mit 60% im Median geringer aus als der Echokardiographiewert in der vorigen Follow-up-Untersuchung. Dies könnte durch methodisch bedingte, niedrigere Messung der Ejektionsfraktion mittels MRT-Diagnostik bedingt sein, obwohl eine hohe Korrelation zwischen kardialer MRT-Diagnostik und transthorakaler Echokardiographie beschrieben ist [78].

Zudem muss angemerkt werden, dass einige Patienten vor der MRT-Untersuchung die Einnahme von β -Blockern nicht aussetzten und somit falsch niedrige Werte resultieren konnten. Dennoch kann eine statistisch signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion über den klinischen Verlauf festgehalten werden. Die These der Arbeitsgruppe um Zheng et al., die eine präoperative Ejektionsfraktion $<35\%$ als Risikofaktor für das 30-Tage-Überleben ansieht, konnten unsere Ergebnisse nicht bestätigen.

Ebenso zeigte sich in unserer Studie eine statistisch signifikante Zunahme der Verkürzungsfraction von präoperativ gemittelten 22% bis hin zur aktuellsten Untersuchung 10,6 Jahre nach Korrekturoperation mit mittleren 41,1%. Angemerkt will an dieser Stelle der Effekt des positiv inotropen Medikamentes Dobutamin sein, dessen Einsatz sicherlich zu den höheren Werten der Verkürzungsfraction (im Median 41,1%, im Vergleich zu 33,9% unter Basalbedingungen) während der Stresstests beigetragen haben kann. Im Gegensatz zu den Kollegen um Lambert et al. [24] können wir aufgrund fehlender Mortalität die Vermutung, dass diese im Zusammenhang mit sehr geringen Verkürzungsfractionen stünde, nicht erhärten. In

unserer Studie regenerierten selbst bei sehr kritisch kranken Kindern die Verkürzungsfractionen im klinischen Verlauf.

Die Erfahrungen des „Boston Children’s Hospital“ sehen lediglich in der Schwere der präoperativen Mitralinsuffizienz einen Risikofaktor für die postoperative Mortalität. Eine Verbindung von präoperativer Verkürzungsfraction und erhöhter Mortalität wird hingegen nicht vermutet [77].

Die Verringerung der Ventrikeldilatation – so konnte in Studien berichtet werden – erfolgte verstärkt innerhalb der ersten drei bis vier Monate nach erfolgter Korrekturoperation [21, 77]. Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Verringerung des Durchmessers ebenfalls 5 Tage nach erfolgter Korrekturoperation (postoperativ) sowie zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung (im Schnitt 5,8 Jahre nach Operation, vgl. Abbildung 3.3). Unserer Argumentationslinie folgend lässt sich diese Verringerung auf die verstärkte Revitalisierung des „hibernating“-Myokards zurückführen. Zudem spiegeln unsere Ergebnisse eine im Gegenzug zu Ejektionsfraction, Verkürzungsfraction und Ventrikeldilatation zeitlich verzögerte – aber dennoch statistisch signifikante – Verbesserung der Mitralinsuffizienz wieder. Diese zeitlich versetzte Regeneration der Mitralklappenfunktion konnte bereits bei den Kollegen um Azakie et al. berichtet werden, die die verlangsamte Regeneration der Klappenfunktion mit den zeitaufwändigeren Umbauprozessen des Ventrikels in Zusammenhang brachten, während die übrigen Funktionsparameter bereits durch die Revitalisierung des Myokards verbessert werden konnten [21].

4.4 EINORDNUNG DER MRT-UNTERSUCHUNG IN DIE LANGZEITDIAGNOSTIK

Trotz der ausgezeichneten linksventrikulären Regeneration der Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, des Ventrikeldiameters und der Mitralinsuffizienz kann in aktuellen Studien berichtet werden, dass präoperativ gravierende kardiale Dysfunktionen schwerwiegende Veränderungen der Ventrikelmorphologie- und funktion zur Folge haben. Durch Ausbildung von Narbenarealen („late enhancement“) sowie residualen myokardialen Perfusions- und Wandbewegungsdefiziten kann eine langfristige und vollständige Regeneration der ventrikulären Funktion verhindert werden [7, 15, 60]. Auch unsere Ergebnisse bestätigen diese Annahme. Denn obwohl wir eine hervorragende Regenerationsfähigkeit der linksventrikulären Funktion verzeichnen konnten, fielen zum Zeitpunkt der MRT-Nachuntersuchung (10,6 Jahre nach Korrekturoperation) relevante Myokardfunktionsstörungen auf. So zeigten 12 von 18 Patienten unter Basalbedingungen ein Defizit der Wandbewegung, 16 von 18 Patienten zeigten diese unter Dobutamin-induzierter Stresstestung. Lediglich bei zwei Patienten konnte keine Wandbewegungsstörung festgestellt werden. Auch in der kardialen Perfusionsdiagnostik zeigten fünf von 17 Patienten bereits unter Basalbedingungen Defizite auf. Insgesamt acht wiesen unter MRT-Stresstestung eine defizitäre Myokardperfusion auf. Ähnliche Ergebnisse konnten wir bezüglich einer myokardialen Narbenbildung bestimmen: Von 20 Patienten, die in ihrer Gesamtheit eine gute bis sehr gute Regenerationsfähigkeit durch echokardiographische Untersuchungen aufzeigten, präsentierten 13 eine Myokardnarbe.

Wir stimmen mit den Arbeitsgruppen um Secinaro et al. [4] sowie Mohrs et al. [79] überein, die eine kardiale MRT-Diagnostik als Goldstandard zur Detektion myokardischämischer Folgen bei Patienten nach Korrekturoperation des Bland-White-Garland-Syndroms ansehen. Die Tatsache, dass trotz guter ventrikulärer Pumpfunktion derartige myokardiale Schäden Jahre nach erfolgter Operation auftraten, rechtfertigt die Empfehlung zu lebenslangen Kontrolluntersuchungen durch kardiale MRT-Diagnostik.

Es muss hinterfragt werden, ob eine MRT-Untersuchung unter Basalbedingungen den Anforderungen einer erschöpfenden Diagnostik der ventrikulären Morphologie und Funktion als ausreichend angesehen werden darf. Um eine vollständige myokardiale Vitalitätsdiagnostik in der Nachsorge zu gewährleisten, werden in der aktuellen Literatur unterschiedliche Stresstests evaluiert. Diese umfassen Stress-Echokardiographie, Stress-„single photon emission tomography“ (SPECT), „positron emission tomography“ (PET), Koronarangiographie und die in unserer Studie verwendete und zu diskutierende Stress-MRT-Diagnostik [60]. Die Ergebnisse

der Arbeitsgruppe um Browne et al. benennen die PET als bisherigen Goldstandard in der Perfusionsdiagnostik und legen zugleich dar, dass neue Studien eine signifikante Korrelation zwischen der PET und der kardialen MRT-Diagnostik beweisen konnten. Zusätzlich konnten signifikante Übereinstimmungen der Detektion myokardialer Vitalität zwischen kardialen MRT-Untersuchungen und Koronarangiographien belegt werden [7].

Da in der pädiatrischen Kardiologie insbesondere die Sicherheit der Kinder im Vordergrund stehen muss, stellt die MRT-Diagnostik als nichtinvasives und nicht-ionisierendes Untersuchungsverfahren die schonendste und exakteste Alternative der oben diskutierten bildgebenden Verfahren dar. Lediglich die Stress-Echokardiographie erfüllt ebenfalls ähnliche Voraussetzungen. Die Forschungsgruppe um Nagel et al. konnte indes in einer Studie mit 208 Patienten der Stress-MRT-Untersuchung eine signifikant höhere diagnostische Präzision ischämisch induzierter Hypokinesien bescheinigen als der Stress-Echokardiographie. Wirtschaftlich betrachtet stellt sich die Stress-Echokardiographie als günstigeres Verfahren dar [32].

Sowohl die wissenschaftlichen Arbeiten von Mohrs et al. als auch von Prakash et al. erörtern die bedeutende Relevanz einer kardialen MRT-Diagnostik im Hinblick auf ventrikuläre Funktion, myokardiale Wandbewegung und Perfusion sowie der Möglichkeit, selbst kleinste Narbenareale mittels „late enhancement“-Methode diagnostizieren zu können [60, 79].

In der aktuellen Literatur wird daher angenommen, dass eine exakte Beurteilung des linken Ventrikels im MRT anderen bildgebenden Verfahren überlegen ist. Keine andere Modalität erlaubt nichtinvasiv und in einem einzigen Untersuchungsgang die hervorragende Darstellung von Morphologie, Koronaranatomie, Funktion und Perfusion, um besonders bei pädiatrischen Patienten eine sichere und umfassende Herzdiagnostik gewährleisten zu können [7, 31, 44, 60].

Nachteile einer MRT-Diagnostik werden in einer Veröffentlichung der Gruppe um Tsai-Goodman et al. dargestellt, die im Besonderen auf die Untersuchungsrisiken pädiatrischer Patienten eingeht. So führen sie die Sedierung der Kinder während des Untersuchungsganges als notwendiges Risiko an [28]. Wir teilen die Ansicht, dass eine Sedierung eine Notwendigkeit darstellt, die unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden muss. In unserer Studie konnten wir die Sedierung indes auf Kinder unter fünf Jahren beschränken. Alle älteren Patienten waren in der Lage, die Anforderung des Stillhaltens während des Untersuchungsganges zu erfüllen.

Von 20 untersuchten Patienten musste bei zwei Kindern die Stress-MRT-Untersuchung aufgrund von Übelkeitsgefühl abgebrochen werden. Dies könnte aber auch auf die Gabe des Dobutamins und dessen Nebenwirkungen zurückzuführen sein. Als zusätzliche Einschränkung wird bei pädiatrischer MRT-Diagnostik die schnelle Herzfrequenz vor allem kleiner Kinder angeführt,

welche das Auftreten von Artefakten erhöhen können [28]. Zudem sind MRT-Untersuchungen bei Patienten mit Metallimplantaten wie Herzschrittmachern nicht oder nur eingeschränkt möglich. Eine weitere, in der Literatur berichtete Limitation können klaustrophobische Ängste der Patienten darstellen, die allerdings weitaus häufiger Erwachsene und sehr selten Kinder betreffen [32].

In Anbetracht der Vor- und Nachteile stellt die MRT-Diagnostik unserer Ansicht nach eine sichere und nichtinvasive Methode dar, um ischämisch bedingte Langzeitschäden des Myokards bei Kindern nach Korrekturoperation des Bland-White-Garland-Syndroms verlässlich zu diagnostizieren.

Zusätzlich sollte in der vorliegenden Arbeit die Rolle einer Stress-MRT-Untersuchung zur Klärung der Frage gereichen, ob eine MRT-Diagnostik unter Basalbedingungen myokardiale Schäden vollständig detektieren kann, oder ob eine Dobutamin-induzierte Stresstestung Defizite sensitiver aufzudecken vermag. Nagel et al. berichteten, dass aufgrund der oftmals inadäquaten Resultate physischer Belastungstests bei Patienten eine Stress-MRT-Diagnostik mittels Dobutamingabe eine gut etablierte und sichere Methode darstellt, myokardiale Defizite zu detektieren [32].

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass bei vier Patienten erst durch die Stresstestung Wandbewegungsdefizite auftraten und bei drei Patienten eine defizitäre Myokardperfusion demaskiert werden konnte, die unter Basalbedingungen nicht zu verifizieren war. Patienten, die hingegen bereits unter Ruhebedingungen Defizite aufwiesen, zeigten diese ebenfalls unter Stresstestung. Zudem konnte dargelegt werden, dass eine myokardiale Narbenbildung sowohl unter Ruhe- als auch unter Stresstestung in signifikantem Zusammenhang mit der Ausbildung und dem Schweregrad von Wandbewegungsstörungen und myokardialen Perfusionsdefiziten stand, denn eine Existenz von Narbengewebe und myokardialen Wandbewegungsstörungen stellt einen maßgeblichen Risikofaktor für den klinischen Verlauf dieser Patienten dar [60].

Zusammenfassend kann dargelegt werden, dass anhand der Stresstestung sicher Defizite detektiert werden können, die unter Basalbedingungen nicht erfasst wurden, sie für Patienten aber potentiell den Ursprung für Herzrhythmusstörungen im klinischen Verlauf darstellen kann [80]. Wir empfehlen daher in Übereinkunft mit anderen Autoren – nebst einer lebenslangen MRT-Nachuntersuchung der Kinder unter Basalbedingungen – auch eine Dobutamin-induzierte Stresstestung. Nur bei Durchführung dieser klinischen Untersuchung können selbst kleinste myokardiale Defizite vollständig demaskiert werden [4, 32, 79, 80].

4.5 EINORDNUNG DES METHODENVERGLEICHS VON MRT UND SPIROERGOMETRIE

Im Folgenden möchten wir der Frage nachgehen, ob eine spiroergometrische Leistungsprüfung eine MRT-Stresstestung sinnvoll ergänzen und eine korrekte Einschätzung der kardialen Belastungsfähigkeit der Patienten in der Nachsorge des Bland-White-Garland-Syndroms liefern kann.

Bisher sind – nach unserem Erkenntnisstand – keine wissenschaftlichen Publikationen bekannt, die einen ausführlichen Leitfaden zur Langzeitdiagnostik und adäquaten Nachsorge von ALCAPA-Patienten beinhalten. Da bei diesem Krankheitsbild eine Operation vornehmlich im frühesten Kindesalter erfolgt, ist eine sichere, minimalinvasive und alle relevanten Risiken aufdeckende Nachuntersuchung von großer Bedeutung.

Um einen validen Methodenvergleich gewährleisten zu können, wurden die Belastungsfähigkeit der Patienten mittels Fahrrad- oder Laufbandergometrie, in der eine Sympathikussteigerung anhand physischer Aktivität erzielt wurde, mit ventrikulären Parametern einer Medikamenten-induzierten Stress-MRT-Diagnostik verglichen. Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max.}$) wurde hierbei als objektives Maß der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit definiert [37].

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die durch MRT-Diagnostik bestimmte Ejektionsfraktion mit der objektiven Leistungsfähigkeit der Patienten in Zusammenhang steht (vgl. Abbildung 3.23). Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit stieg demnach in Relation zur prozentualen Ejektionsfraktion an.

Zwei Patienten zeigten hingegen abweichende Werte des oben genannten Ergebnisses. Ein Patient, der durch den in der Graphik (vgl. Abbildung 3.23) vertikal geteilten Punkt angezeigt wird, erreichte trotz einer – im Gruppenvergleich – guten Ejektionsfraktion (64%) reduzierte Werte in der spiroergometrischen Belastungsprüfung. Dieser Patient zeigte keine physischen Nachteile aufgrund eines hohen Körpergewichtes, auch brach er die Testung nicht ab. Eine mögliche Erklärung der geringen Leistungsfähigkeit könnten die sowohl im Ruhe- als auch im Stress-MRT diagnostizierten myokardialen Perfusionsdefizite und Wandbewegungsstörungen darstellen oder aber auf Faktoren wie Incompliance oder muskulärer Untrainiertheit zurückzuführen sein.

Ein zweiter Patient fiel ebenfalls aus dem Rahmen des Verteilungsmusters (vgl. Abbildung 3.23). Ein Patient zeigte mit 32% eine herabgesetzte Ejektionsfraktion, erreichte jedoch in der spiroergometrischen Belastungsprüfung – im Altersvergleich – gute Werte. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen 15-jährigen Jungen, der eine besonders hohe Motivation in der

Fahrradergometrie bewiesen haben könnte. Zugleich wurden bei diesem Patienten präoperativ eine Ejektionsfraktion von 62%, im Follow-up (5,8 Jahre postoperativ) 65% gemessen. Beide Messungen erfolgten echokardiographisch. Als Fehlerquellen könnten die anhand der MRT-Diagnostik bestimmte Ejektionsfraktion von 32% falsch niedrig bestimmt worden sein, oder aber der Patient entgegen ärztlichen Rates die Einnahme von β -Blockern vor der MRT-Untersuchung nicht aussetzte.

Zusätzlich konnten bei diesem Patienten durch MRT-Diagnostik – trotz der altersgerechten Leistungsfähigkeit – Wandbewegungsstörungen dritten Grades, Perfusionsdefizite unter Basal- und Stressbedingungen sowie eine Narbenbildung dritten Grades detektiert werden. Diese Defizite konnten jedoch nicht durch die Methode der Spiroergometrie in Form einer Leistungsminderung aufgedeckt werden.

Ein ähnlicher Zusammenhang wurde zwischen Leistungsnachweis und Ausmaß einer Myokardnarbe gezeigt. Kinder, die eine hochgradige Narbenbildung (Grad II-III) aufwiesen, zeigten ebenso gute Leistungsprofile in der spiroergometrischen Belastungsprüfung wie solche mit gering gradiger oder fehlender Narbenbildung. Auch dieses Ergebnis belegt deutlich, dass anhand einer Spiroergometrie – gegensätzlich einer MRT-Diagnostik – keine Rückschlüsse auf ventrikuläre Defizite gezogen werden können.

Abbildung 3.25 spiegelt den Vergleich der spiroergometrischen Belastung und der Existenz myokardialer Perfusionsdefizite wider. Unter Basalbedingungen zeigte sich, dass Patienten mit einer defizitären Myokardperfusion eine signifikant verminderte Leistungsfähigkeit aufwiesen. Erfolgte hingegen die Bestimmung der Myokardperfusion unter Stressbedingungen, zeigte sowohl die Gruppe mit als auch die ohne Perfusionsdefizit ähnliche spiroergometrische Leistungsprofile.

Demnach gelang es anhand der Belastungsprüfung mittels Spiroergometrie nicht, jene Kinder zu identifizieren, die eine eingeschränkte myokardiale Perfusion aufwiesen.

Diese Hypothese wurde auch anhand unserer letzten Untersuchung bestätigt, in der wir die Leistungsprofile jener Patienten verglichen, die entweder keine, geringgradige oder hochgradige myokardiale Wandbewegungsstörungen aufwiesen. In dieser Datenanalyse zeigte sich, dass sich die maximalen Belastungswerte der Patienten mit hochgradigen Wandbewegungsstörungen nicht von solchen unterschieden, die keine defizitäre Wandbewegung des Myokards vorwiesen.

Den Vorteil einer Spiroergometrie stellt der nichtinvasive und schmerzfreie Untersuchungsablauf dar. Dieser ermöglicht Rückschlüsse auf die kardiopulmonale und muskuloskeletale Belastbarkeit des Patienten, während bei einer Stress-MRT-Diagnostik die intravenöse Applikation eines Medikamentes (Dobutamin) unerlässlich ist.

Einen grundsätzlichen Nachteil physikalischer Belastungsverfahren stellt hingegen die Abhängigkeit von Motivation, Mitarbeit, Trainings- und Gesundheitszustand des Patienten dar, um die für die Sensitivität des Verfahrens maßgebliche Ausbelastungsstufe zu erreichen [37]. Auch in unserer Untersuchungsreihe brachen Kinder die Belastungsprüfung aufgrund mangelnder Motivation ab. Andere Patienten hingegen – insbesondere pubertierende Jugendliche – zeigten eine ausgeprägte Motivation, wie auch schon von Kollegen der Arbeitsgruppe Fletcher et al. berichtet werden konnte [35]. So müssen auch diese Faktoren maßgeblich in die Interpretation der Belastungsergebnisse einfließen.

Zudem muss beachtet werden, dass das Alter der Patienten auf die Wahl des physikalischen Testverfahrens Einfluss nimmt. Demnach stellte sich die Fahrradergometrie für Kinder unter sechs Jahren als ungeeignet dar. Kinder unter drei Jahren waren kaum in der Lage, den Anforderungen einer Laufbandergometrie gerecht zu werden.

Maßgeblich für die Wahl eines Belastungsverfahrens muss unserer Ansicht nach die Sensitivität zur Evaluierung der Herzfunktion sein. Bemerkenswert war daher, dass Patienten gute Resultate in der spiroergometrischen Belastungsprüfung erreichten, obwohl sie gravierende myokardiale Schäden aufwiesen. Die Spiroergometrie ist demnach kein geeignetes Belastungsverfahren, um valide Rückschlüsse auf die oftmals defizitäre Myokardfunktion der Patienten ziehen zu können. Unserer Argumentationslinie folgend stimmen wir mit den Daten anderer Autoren überein, dass trotz sehr guter ventrikulärer Regenerationsfähigkeit die Mehrzahl der Patienten auch noch Jahre nach Korrekturoperation des Bland-White-Garland-Syndroms gravierende ischämische Folgeschäden aufweist [7, 79]. Defizite der Wandbewegung, der Perfusion sowie myokardiale Narbenbildung können sicher und nichtinvasiv anhand kardialer MRT-Diagnostik identifiziert und klassifiziert werden [31, 60].

Wir empfehlen daher – in Übereinstimmung mit anderen Publikationen – nachdrücklich eine lebenslange Nachuntersuchung der Patienten mittels kardialer MRT-Diagnostik [4, 7, 79, 80]. Eine zusätzliche MRT-Stressdiagnostik befürworten wir zudem, da Defizite der Wandbewegung, der Perfusion und die Bildung einer Myokardnarbe detektiert werden können, die unter Basalbedingungen nicht in Erscheinung treten. Da eine Spiroergometrie keine validen Rückschlüsse auf tatsächliche ventrikuläre Defizite zulässt, darf diese Belastungsmethode eine ausführliche MRT-Stress-Diagnostik in der Langzeitevaluation nicht ersetzen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden erstmals diagnostische und klinische Datensätze eines der größten Patientenkollektive mit Bland-White-Garland-Syndrom und direkter Reinsertion der LCA in die Aorta erhoben und ausgewertet.

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 21 betroffenen Patienten evaluiert. Bei allen Patienten erfolgte unmittelbar nach Diagnosesicherung eine Reinsertion der LCA. Zunächst untersuchten wir, ob präoperative Daten der myokardialen Funktion und Morphologie Schlüsse auf die Entwicklung der ventrikulären Langzeitfunktion der Patienten zuließen. Die anatomische Sinusanlage „non-facing sinus“ stellte ein erhöhtes Risiko für myokardiale Perfusionsdefizite dar. Zudem wiesen Patienten mit defizitärer myokardialer Kollateralbildung eine signifikant herabgesetzte Herzfunktion auf. Ergänzend konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ hochgradige Mitralinsuffizienz mit einer signifikant gesteigerten Ventrikeldilatation sowie einer verlängerten intensivpflichtigen Hospitalisierungsdauer einherging. Eine initiale Ventrikeldilatation bei eingeschränkter Ejektionsfraktion erwies sich als relevanter Risikofaktor für die postoperative Implantation von Assistssystemen. Die Assistimplantation stand zudem in signifikantem Zusammenhang mit der Ausbildung myokardialer Narbenareale.

Unsere Ergebnisse zeigten eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit der Herzfunktion. Sowohl die Parameter Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter als auch die Mitralklappenfunktion verbesserten sich statistisch signifikant über den klinischen Verlauf. Trotz der exzellenten Regenerationsfähigkeit der linksventrikulären Funktion konnten durch kardiale MRT-Evaluation Defizite der Wandbewegung, der Perfusion sowie myokardiale Narbenbildung diagnostiziert werden. Eine additive Stress-MRT-Diagnostik detektierte relevante myokardiale Defizite, die unter Ruhebedingungen inapparent blieben. Die spiroergometrische Untersuchung brachte suffiziente Leistungsprofile der Kinder trotz bisweilen erheblicher kardialer Dysfunktion hervor. Demnach stellte eine spiroergometrische Belastungsprüfung keine Alternative zu einer Stress-MRT-Diagnostik hinsichtlich der Beurteilung des myokardialen Zustandes in der Langzeitevaluation des Bland-White-Garland-Syndroms dar.

In summa lässt sich aus unseren Daten ableiten, dass bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom eine lebenslange Nachuntersuchung durch kardiale MRT-Diagnostik eine valide Methode darstellt, myokardiale Defizite zu detektieren. Eine MRT-Stresstestung sollte zudem Anwendung finden, um geringe – aber klinisch relevante – kardiale Funktionseinschränkungen diagnostizieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Roskamm H., N.F.-J., Kalusche D., Bestehorn H.-P. ed. Herzkrankheiten. 2004, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004.
2. Keck E.W., H.G. ed. Pädiatrische Kardiologie. 2002, Urban & Fischer Verlag München, Jena.
3. Cademartiri, F., L. La Grutta, R. Malago, et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol* 2008;18(4):781-91.
4. Secinaro, A., H. Ntsinjana, O. Tann, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Repaired Anomalous Left Coronary Artery to Pulmonary Artery Connection (ALCAPA). *J Cardiovasc Magn Reson*;13(1):27.
5. Bland, E.F., P.D. White, and J. Garland Congenital anomalies of the coronary arteries: Report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *American Heart Journal* 1933:787-801.
6. Kristensen, T., K.F. Kofoed, S. Helqvist, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) presenting with ventricular fibrillation in an adult: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2008;3:33.
7. Browne, L.P., D. Kearney, M.D. Taylor, et al. ALCAPA: the role of myocardial viability studies in determining prognosis. *Pediatr Radiol*;40(2):163-7.
8. Farouk, A., K. Zahka, E. Siwik, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the right pulmonary artery. *J Card Surg* 2009;24(1):49-54.
9. Wollenek G, Baumgartner H, Gabriel H, et al. Abnormer Ursprung der linken Koronararterie von der Pulmonalarterie - Wiener Erfahrungen mit den Bland-White-Garland-Syndrom (BWG). *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 1998:501- 507.
10. Fellows, K.E., P.M. Weinberg, J.M. Baffa, et al. Evaluation of congenital heart disease with MR imaging: current and coming attractions. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(5):925-31.
11. Storch, T.G. and E.E. Mannick Epidemiology of congenital heart disease in Louisiana: an association between race and sex and the prevalence of specific cardiac malformations. *Teratology* 1992;46(3):271-6.
12. Krams M., F.S., Kellner U., Mawrin C. ed. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2010, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 86-87.

13. Zheng, J.Y., L. Han, W.H. Ding, et al. Clinical features and long-term prognosis of patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Chin Med J (Engl)*;123(20):2888-94.
14. Schumacher G. , H.J., Bühlmeier K. ed. *Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. Vol. 4. 2008, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Deutschland. 438-442.
15. Birk, E., A. Stamler, J. Katz, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnosis and postoperative follow up. *Isr Med Assoc J* 2000;2(2):111-4.
16. Schmid C., A.B. ed. *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. 2009, Springer Verlag. 196.
17. Dietel, M. ed. *Harrisons Innere Medizin*. 2005, Prof. Dr. med. Manfred Dietel.
18. Charoenpanichkit, C. and W.G. Hundley The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*;12:59.
19. Ando, M., R.B. Mee, B.W. Duncan, et al. Creation of a dual-coronary system for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery utilizing the trapdoor flap method. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(4):576-81.
20. Ojala, T., J. Salminen, J.M. Happonen, et al. Excellent functional result in children after correction of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery--a population-based complete follow-up study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;10(1):70-5.
21. Azakie, A., J.L. Russell, B.W. McCrindle, et al. Anatomic repair of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery by aortic reimplantation: early survival, patterns of ventricular recovery and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;75(5):1535-41.
22. Lange, R., M. Vogt, J. Horer, et al. Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4):1463-71.
23. Herold, G. ed. *Innere Medizin*. 2010, Dr. med Gerd Herold. 160-161.
24. Lambert, V., A. Touchot, J. Losay, et al. Midterm results after surgical repair of the anomalous origin of the coronary artery. *Circulation* 1996;94(9 Suppl):II38-43.
25. Alexi-Meskishvili, V., R. Hetzer, Y. Weng, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results with direct aortic reimplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(2):354-62.
26. Isomatsu, Y., Y. Imai, T. Shin'oka, et al. Surgical intervention for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: the Tokyo experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):792-7.

27. Michielon, G., D. Di Carlo, G. Brancaccio, et al. Anomalous coronary artery origin from the pulmonary artery: correlation between surgical timing and left ventricular function recovery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(2):581-8; discussion 588.
28. Tsai-Goodman, B., T. Geva, K.C. Odegard, et al. Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants. *Am J Cardiol* 2004;94(1):69-74.
29. de Roos, A. and A.A. Roest Evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000;10(1):2-6.
30. Rebergen, S.A. and A. de Roos Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz* 2000;25(4):365-83.
31. Kivelitz, D.E., M. Taupitz, and B. Hamm [Diagnostic assessment after myocardial infarction: What is the role of magnetic resonance imaging?]. *Rofo* 1999;171(5):349-58.
32. Nagel, E., H.B. Lehmkuhl, W. Bocksch, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99(6):763-70.
33. Sandstede, J.J. Assessment of myocardial viability by MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13(1):52-61.
34. Hollmann, W. and J.P. Prinz [The history and clinical importance of cardiopulmonary assessment of working fitness with special reference to spiroergometry]. *Z Kardiol* 1994;83(4):247-57.
35. Fletcher, G.F., G.J. Balady, E.A. Amsterdam, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740.
36. Fleg, J.L., I.L. Pina, G.J. Balady, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102(13):1591-7.
37. Fletcher, G.F., W.C. Mills, and W.C. Taylor Update on exercise stress testing. *Am Fam Physician* 2006;74(10):1749-54.
38. Kuijpers, D., C.H. Janssen, P.R. van Dijkman, et al. Dobutamine stress MRI. Part I. Safety and feasibility of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol* 2004;14(10):1823-8.

39. Mahrholdt, H., A. Wagner, R.M. Judd, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005;26(15):1461-74.
40. Sandstede, J.J., C. Lipke, M. Beer, et al. Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(6):1737-40.
41. Judd, R.M., C.H. Lugo-Olivieri, M. Arai, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92(7):1902-10.
42. Bonow, R.O. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94(11):2674-80.
43. Baer, F.M., P. Theissen, C.A. Schneider, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1040-8.
44. Kim, R.J., D.S. Fieno, T.B. Parrish, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992-2002.
45. Hillenbrand, H.B., R.J. Kim, M.A. Parker, et al. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(14):1678-83.
46. Kuijpers, D., P.R. van Dijkman, C.H. Janssen, et al. Dobutamine stress MRI. Part II. Risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol* 2004;14(11):2046-52.
47. Gibbons, R.J., G.J. Balady, J.T. Bricker, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531-40.
48. Nasser, B.A., V. Alexi-Meskishvili, S. Nordmeyer, et al. Predictors for the use of left ventricular assist devices in infants with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*;90(2):580-7.
49. Alsoufi, B., A. Sallehuddin, Z. Bulbul, et al. Surgical strategy to establish a dual-coronary system for the management of anomalous left coronary artery origin from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):170-6.
50. Alexi-Meskishvili, V. and R. Hetzer Surgical intervention for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(3):635-6.

51. Alexi-Meskishvili, V., R. Hetzer, Y. Weng, et al. Successful extracorporeal circulatory support after aortic reimplantation of anomalous left coronary artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(10):533-6.
52. del Nido, P.J., B.W. Duncan, J.E. Mayer, Jr., et al. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular dysfunction after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 1999;67(1):169-72.
53. Meliones, J.N., J.R. Custer, S. Snedecor, et al. Extracorporeal life support for cardiac assist in pediatric patients. Review of ELSO Registry data. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III168-72.
54. Deng, M.C., J.M. De Meester, and H.H. Scheld Development of cardiac transplant policy in Germany. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48(3):183-5.
55. Hosenpud, J.D., L.E. Bennett, B.M. Keck, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(8):805-15.
56. Wesselhoeft, H., J.S. Fawcett, and A.L. Johnson Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation* 1968;38(2):403-25.
57. Dodge-Khatami, A., C. Mavroudis, and C.L. Backer Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: collective review of surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 2002;74(3):946-55.
58. Ben Ali, W., O. Metton, F. Roubertie, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: late results with special attention to the mitral valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(2):244-8; discussion 248-9.
59. Caspi, J., T.W. Pettitt, C. Sperrazza, et al. Reimplantation of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery without mitral valve repair. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):619-23; discussion 623.
60. Prakash, A., A.J. Powell, R. Krishnamurthy, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion and viability in congenital and acquired pediatric heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93(5):657-61.
61. Stiles, Q.R. Technique of saphenous vein aorta-coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78(2):305-8.
62. Buck, T., B. Plicht, and R. Erbel [Current recommendations on echocardiographic evaluation of the severity of mitral regurgitation: standardization and practical application using a scoring system]. *Herz* 2006;31(1):30-7.

63. van Royen, N., C.C. Jaffe, H.M. Krumholz, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77(10):843-50.
64. Helmcke, F., N.C. Nanda, M.C. Hsiung, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75(1):175-83.
65. Buck, T., B. Plicht, R.R. Wenzel, et al. [Echocardiography flow quantification for determining the severity of heart valve insufficiency]. *Herz* 2002;27(3):254-68.
66. Buck, T. and R. Erbel [Recent advances in diagnosis and therapy for mitral regurgitation]. *Herz* 2006;31(1):1-5.
67. Nagel, E., H.B. Lehmkuhl, C. Klein, et al. [Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]. *Z Kardiol* 1999;88(9):622-30.
68. Herman, M.V., R.A. Heinle, M.D. Klein, et al. Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1967;277(5):222-32.
69. Klug, G.T., T. Schocke, M. Morphologische und funktionelle Magnetresonanztomographie-Untersuchungen nach interventioneller Revaskularisierung bei akutem Myokardinfarkt. *Austrian Journal of Cardiology* 2008.
70. Whipp, B.J. Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation* 1987;76(6 Pt 2):VI18-28.
71. Neirotti, R., A. Nijveld, M. Ithuralde, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: repair by aortic reimplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5(7):368-71; discussion 372.
72. Turley, K., R.J. Szarnicki, K.D. Flachsbart, et al. Aortic implantation is possible in all cases of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 1995;60(1):84-9.
73. Backer, C.L., N. Hillman, A. Dodge-Khatami, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: Successful surgical strategy without assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2000;3:165-172.
74. Sodian, R., D. Rassoullian, A. Beiras-Fernandez, et al. ALCAPA with the ectopic orifice at the non-facing sinus: successful anatomic repair by creation of an autologous extrapulmonary tunnel. *Tex Heart Inst J* 2008;35(1):32-5.

75. Sauer, U., H. Stern, H. Meisner, et al. Risk factors for perioperative mortality in children with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(3):696-705.
76. Fratz, S., A. Hager, C. Schreiber, et al. Long-term myocardial scarring after operation for anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*;92(5):1761-5.
77. Schwartz, M.L., R.A. Jonas, and S.D. Colan Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: recovery of left ventricular function after dual coronary repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):547-53.
78. Barzin, M., M. Kowsarian, S. Akhlaghpour, et al. Correlation of cardiac MRI T2* with echocardiography in thalassemia major. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*;16(2):254-60.
79. Mohrs, O.K., B. Nowak, W.A. Fach, et al. Assessment of nonviable myocardium due to Bland-White-Garland syndrome using contrast-enhanced MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6(4):941-4.
80. Alexi-Meskishvili, V., B.A. Nasser, S. Nordmeyer, et al. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des Bland-White-Garland-Syndroms	12
Abbildung 1.2: CT-Aufnahme des Bland-White-Garland-Syndroms	13
Abbildung 1.3: Schematische Darstellung einer Ischämiekaskade	15
Abbildung 2.1: Direkte Reimplantation der fehlerhaften LCA in die Aorta	35
Abbildung 2.2: Farbdopplerdarstellung des Regurgitationsjets bei Mitralinsuffizienz	37
Abbildung 2.3: MRT-Aufnahme des dilatierten linken Ventrikels	39
Abbildung 2.4: Dargestellung linksventrikulärer Myokardperfusion	41
Abbildung 2.5: Darstellung linksventrikulärer Wandbewegung	42
Abbildung 2.6: Das Phänomen des „late enhancements“	43
Abbildung 2.7: 17-Segment-Modell der „American Heart Association“	46
Abbildung 2.8: Illustration der Graphen dieser Arbeit	49
Abbildung 3.1: Verlaufsparemeter Ejektionsfraktion	53
Abbildung 3.2: Verlaufsparemeter Verkürzungsfraction	54
Abbildung 3.3: Verlaufsparemeter LVEDD/BSA	55
Abbildung 3.4: Verlaufsparemeter Mitralinsuffizienz	56
Abbildung 3.5: Kollateralbildung und Myokardperfusion unter MRT-Ruhemessung	60
Abbildung 3.6: Kollateralbildung und Myokardperfusion unter MRT-Stresstestung	61
Abbildung 3.7: Kollateralbildung in Bezug zu LVEDD/BSA	62
Abbildung 3.8: Kollateralbildung in Bezug zu Ejektionsfraktion	63
Abbildung 3.9: Mitralklappenfunktion in Bezug zu Assistsystemen	65
Abbildung 3.10: Mitralklappenfunktion in Bezug zu LVEDD/BSA	66
Abbildung 3.11: Mitralklappenfunktion in Bezug zu ITS-Aufenthaltsdauer	67
Abbildung 3.12: Mitralklappeninsuffizienz in Bezug zu Ejektionsfraktion	68
Abbildung 3.13: LVEDD/BSA in Bezug zu Assistsystemen	69
Abbildung 3.14: Ejektionsfraktion in Bezug zu Assistsystemen	70
Abbildung 3.15: Ejektionsfraktion in Bezug zu Myokardnarbe	71
Abbildung 3.16: Narbenbildung in Bezug zu Assistsystemen	73
Abbildung 3.17: Darstellung myokardialer Wandbewegungsstörungen	75
Abbildung 3.18: Darstellung myokardialer Perfusionsdefizite	75
Abbildung 3.19: MRT-Auswertung myokardialer Perfusion	76
Abbildung 3.20: MRT-Auswertung myokardialer Perfusion und Wandbewegung	78
Abbildung 3.21: MRT-Auswertung myokardialer Perfusion und Narbe	79

Abbildung 3.22: MRT-Auswertung myokardialer Wandbewegung und Narbe	80
Abbildung 3.23: Methodenvergleich durch VO ₂ max und Ejektionsfraktion	81
Abbildung 3.24: Methodenvergleich durch VO ₂ max. und Myokardnarbe	82
Abbildung 3.25: Methodenvergleich durch VO ₂ max. und Myokardperfusion	83
Abbildung 3.26: Methodenvergleich durch VO ₂ max.. und Wandbewegung	84

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.1: Präoperative Patientendaten	34
Tabelle 2.2: Indikation und Kontraindikation einer Stress-MRT-Diagnostik	45
Tabelle 2.3: Indikation und Kontraindikation einer Spiroergometrie	47
Tabelle 3.1: Intraoperative und postoperative Patientendaten	52

CURRICULUM VITAE

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

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Ich habe keine anderen als die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen genutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere, dass bei der geistigen Herstellung der vorliegender Arbeit keine weiteren Personen, insbesondere kein Promotionsberater, beteiligt waren und dass weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen an Dritte vergeben wurden.

Die vorgelegte Arbeit ist weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt worden. Ich habe keine früheren erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Berlin, den 24.10.2012

Sina Bauer

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger für die Möglichkeit meiner Promotion an der Klinik für Angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin und für seine umfängliche und nachhaltige Unterstützung bedanken.

Zu ganz persönlichem Dank bin ich Herrn Dr. med. Boris Schmitt verpflichtet, der mich während meiner Arbeit mit viel Geduld und hoher sachlicher Kompetenz begleitet hat. Seine stete Ansprechbarkeit und seine Hilfsbereitschaft trugen entscheidend zum Gelingen der Arbeit bei.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt Frau Julia Stein für ihren Rat und ihre Hilfe bei der Anfertigung der statistischen Analyse.

Herrn Dieter Detiège danke ich von Herzen für die unermüdliche Hilfe beim Korrekturlesen meiner Arbeit, für die stets motivierenden Worte und für alle nicht-medizinischen Inspirationen und Ratschläge während meines Studiums.

Auch Frau Petra Tilse möchte ich ganz herzlich für ihre Mühe bei der Berichtigung meiner Arbeit „im Hintergrund“ bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Moritz Becher für seine fortwährende Unterstützung und seinen unermüdlichen Zuspruch zu jeder Zeit.

Dank auch an meine Geschwister, die eine große Unterstützung darstellen und mir stets mit Rat und Hilfe zur Seite stehen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern dafür, dass sie mir Inspiration und Vorbild sind, immer an mich glauben und ohne deren Liebe und Unterstützung mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.